

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

ANNEE 1969

N°

Thèse pour le Doctorat en Médecine
(Diplôme d'Etat)

par

Monsieur PITON Jean-Pierre

Né, le 23 Juin 1944 à PARIS VIème

Présentée et soutenue publiquement le 16 Juillet 1969

LA BILIGRAPHIE PAR PERFUSION

ETUDE DE L'EVOLUTION DES CONCENTRATIONS
ET DES QUANTITES D'OPACIFIANTS
LIES ET NON LIES AUX ALBUMINES PLASMATIQUES

Président : Mr. LEDOUX-LEBARD, Professeur

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

ANNEE 1969

N°

Thèse pour le Doctorat en Médecine
(Diplôme d'Etat)

par

Monsieur PITON Jean-Pierre
Né, le 23 Juin 1944 à PARIS VIème

Présentée et soutenue publiquement le 16 Juillet 1969

LA BILIGRAPHIE PAR PERFUSION

ETUDE DE L'EVOLUTION DES CONCENTRATIONS
ET DES QUANTITES D'OPACIFIANTS
LIES ET NON LIES AUX ALBUMINES PLASMATIQUES

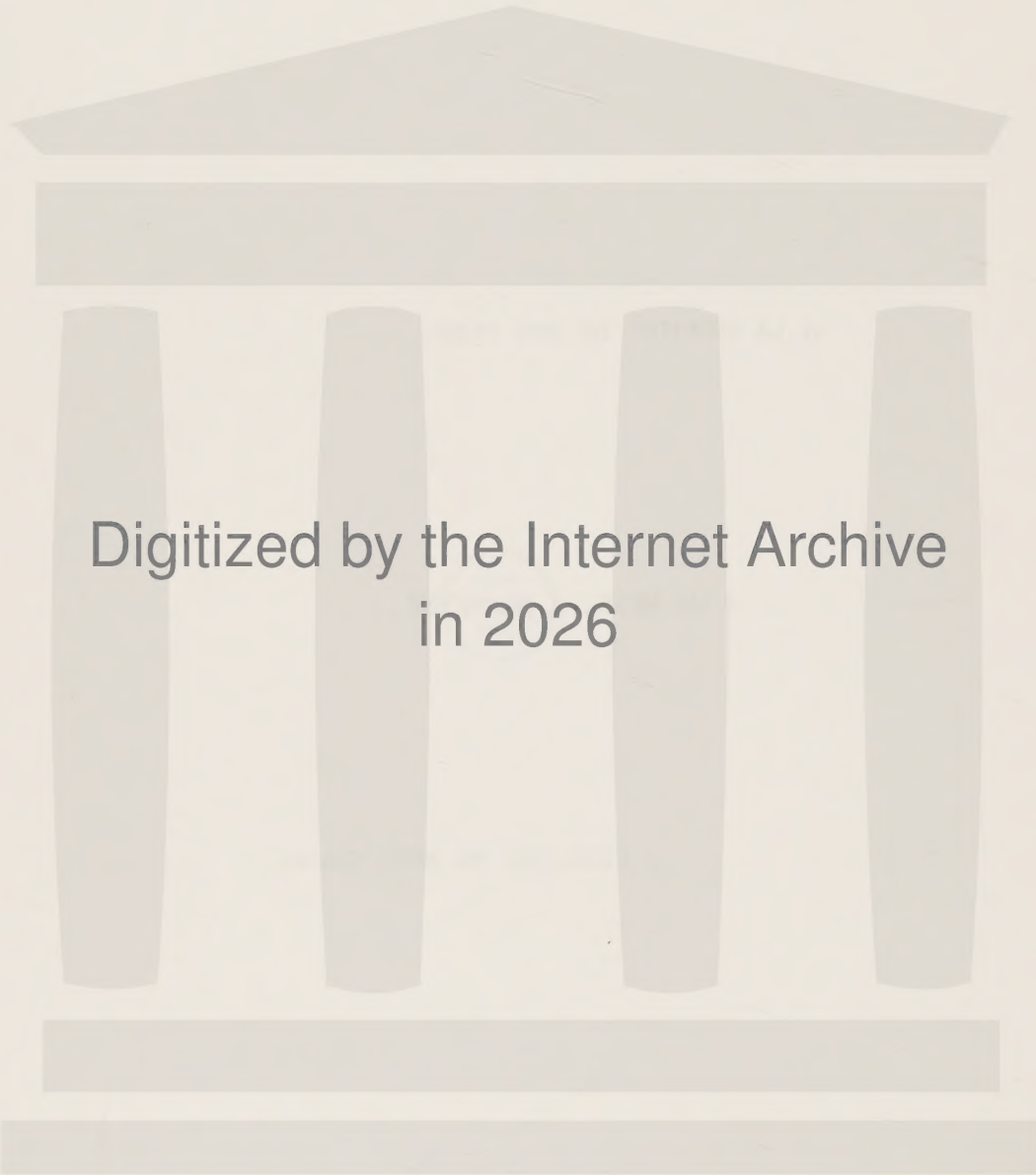
Président : Mr. LEDOUX-LEBARD, Professeur



A LA MEMOIRE DE MON PERE.

A MA MERE, A MA FEMME,

A CEUX QUI ME SONT CHERS.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41552220_0021

Au Docteur F. OURY,

Chef du Service d'Electro-Radiologie de l'HOPITAL INTERCOMMUNAL de
CRETEIL (Val-de-Marne)

qui m'a aimablement accueilli dans son Service, doctement enseigné et fait
découvrir l'art de la Radiologie, et qui m'a proposé cet intéressant sujet,
me soutenant dans sa réalisation.

J'adresse l'expression de ma profonde gratitude.

Mes plus vifs remerciements vont :

Au Docteur C. ANNONIER, Electro-Radiologiste, promoteur de la méthode
d'opacification des voies biliaires par perfusion, qui m'a grandement aidé,
tant au point de vue théorique que pratique.

Au Docteur GUERBET, à Monsieur G. TILLY, à Madame CADIERGUE - des LABORATOIRES
ANDRE GUERBET - avec qui j'ai eu l'honneur et le plaisir de travailler, et
dont le concours efficace a permis la réalisation et l'exploitation des
nombreux dosages de cette étude.

Au Docteur SOLLE, Chef du Service de Bactériologie de l'HOPITAL INTERCOMMUNAL
de CRETEIL, qui a gentiment mis à ma disposition le matériel dont j'ai eu besoin.

Au Personnel du Service de Radiologie de l'HOPITAL INTERCOMMUNAL de CRETEIL
(Madame DUSSART, Surveillante) qui m'a apporté une aide précieuse.

JE REMERCIE

Monsieur le PROFESSEUR LEDOUX-LEBARD

d'avoir bien voulu accepter la présidence

de cette THESE.

On sait que parmi toutes les méthodes d'exploration radiologique d'un viscère de l'organisme humain, celles qui visent à rendre opaques aux rayons-X les voies biliaires, ont encore, actuellement un très mauvais rendement, et que, en particulier, elles restent étroitement soumises à la capacité fonctionnelle hépatique, ainsi qu'à la perméabilité des voies biliaires.

La plupart des améliorations des méthodes d'opacification par voies générales du complexe hépato-biliaire, ont porté sur la création ou la découverte de dérivés chimiques alliant une plus grande tolérance à un meilleur hépatotropisme.

On rappellera, historiquement, que GRAHAM et COLE (1924) avaient montré la réalité de telles opacifications et que en 1940, DOERN et DIETRICH faisaient succéder le Phéniodol à la Tétraiodo-phénol-phtaléine, qu'en 1951 LEWIS et ARCHER, proposaient l'acide Iopanoïque, et qu'en 1952 FROMMHOLD adoptait l'Adipiodone.

A ces améliorations sur le substrat, correspondaient des modalités d'apport d'un meilleur rendement : à la voie orale venait s'ajouter la voie parentérale ; l'une ne concurrençant pas l'autre, toutes deux en progrès grâce à la Biloptine pour la première, à la perfusion pour la seconde.

De très nombreux travaux ont montré les avantages et les inconvénients cliniques et radiologiques de tous ces procédés.

En dehors des essais princeps, des travaux moins nombreux ont porté sur l'étude des métabolismes des différents dérivés dans l'organisme et en particulier si, LAJOS et Collaborateurs ont publié une très belle étude sur l'évolution de l'Iodémie après injection unique de Biligrafine, il ne semble pas qu'à ce jour, une étude ait porté sur l'évolution de l'iodémie au cours de perfusions par voie intraveineuse.

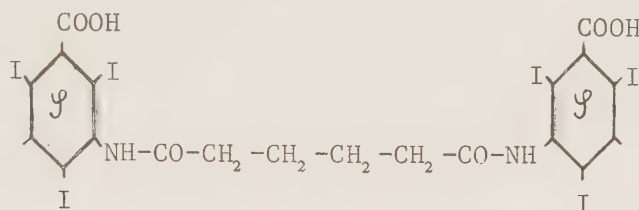
Sans revenir sur les détails propres à chaque technique, on rappellera que la voie orale permet, dans la majorité des cas, une bonne opacification vésiculaire, grâce à la lenteur du métabolisme de ce produit, lenteur grandement liée aux modalités d'absorption au niveau de la muqueuse intestinale (qui par ailleurs apparaît comme l'un des principaux facteurs limitants de cette méthode) et, secondairement, une opacification de la voie biliaire principale par l'artifice de la vidange vésiculaire plus ou moins provoquée.

La méthode par voie parentérale en injection intraveineuse unique, permet d'avoir d'emblée, une image de la voie biliaire principale, secondairement de la vésicule. Cependant cette méthode connaît ses limites : sur le premier point par la valeur fonctionnelle du foie, sur le second point, par la valeur fonctionnelle de la voie biliaire elle-même.

La méthode par injection intraveineuse en perfusion, proposée par Messieurs DJIAN et ANNONIER, ne permet pas de s'affranchir totalement des limites fonctionnelles citées plus haut, mais elle les recule grandement. En outre, elle ajoute à une grande souplesse d'utilisation, la possibilité d'obtenir en une fois, une vision complète de tout l'arbre biliaire.

L'étude qui va suivre porte principalement sur les variations de l'iodémie dans cette dernière méthode.

Il est nécessaire de bien situer les différentes étapes qui suivent l'introduction, par voie parentérale, d'un opacifiant de type N-Adipyl-amino-3-triiodo-2,-4,-6-Benzoate de N-méthylglucamine (Intrabilix). Pour mémoire, nous donnons ici la formule de l'Adipiodone :



1) - Dans le sang :

Des expériences tant in vivo qu'in vitro (en particulier avec des produits marqués : LE RUDULIER 1957, ROSENBAUM et STANLEY, B. REICH, OEFF, KIMMEL, BORNER, et HEISE), ont montré que l'opacifiant se répartissait en deux fractions :

- une fraction liée aux albumines plasmatiques,
- une fraction non liée aux albumines plasmatiques.

Des travaux actuellement en cours (Dr. BLATRIX, C.N.T.S.), cherchent à préciser le ou les sites particuliers responsables de la fixation des opacifiants de type Adipiodone sur les albumines.

Il paraît vraisemblable qu'il s'établit à chaque instant, un équilibre entre les formes liées et non liées (peut-être régi par une loi de type Action de Masse). On notera que d'après des dosages effectués en laboratoire, la concentration maximum en opacifiant lié aux albumines, pour une quantité donnée, est obtenue en cinq minutes environ à la température ambiante.

D'autre part, le faible poids moléculaire de l'Intrabilix, 1530 pour le sel, joint à son caractère hydrosoluble, justifie la probabilité d'une diffusion de la fraction libre dans tout le secteur extra-cellulaire.

On remarquera que la capacité de fixation des albumines pour ce type d'opacifiant, comme d'ailleurs pour beaucoup d'autres produits, en particulier les colorants, varie beaucoup avec la présence d'autres composés susceptibles d'entrer en concurrence.

L'Intrabilix et les dérivés de même nature, sont cependant parmi ceux ayant la plus grande affinité de fixation aux albumines. A ce sujet on citera le très intéressant travail de Messieurs J.P. PETITE, J.P. ETIER et E. HOUSSET (1968). Cette étude, "en négatif", prenant comme objet la concentration en Bilirubine non conjuguée, dans sa liaison aux albumines, a montré en particulier, que l'adipiodone donne la plus forte chute de la bilirubinémie (comparaison avec le Salicylate de soude, les antibiotiques, les sulfamides), et que, inversement, l'introduction d'albumines humaines provoque une augmentation de la bilirubinémie ou compense une baisse engendrée avant son injection.

On constate également l'apparition d'un palier de concentration à partir d'une certaine quantité d'Adipiodone injectée. Ces faits corroborent les résultats cités plus loin.

2) - Au niveau du foie :

Il semble, actuellement, que seule la fraction de l'opacifiant liée aux albumines est responsable de la naissance de l'image radiologique. Aussi, on admet que le premier travail du parenchyme hépatique va être de scinder la liaison albumine-opacifiant. La thèse de DELHON (1955), ainsi que d'autres expériences effectuées par ailleurs, n'ont pas montré de stockage de l'opacifiant au niveau du foie. On s'accorde, en outre, pour penser que seule la molécule iodée effectue toute la traversée hépatique, sans subir de transformations chimiques importantes.

L'albumine se situe donc comme un véhicule chargé d'amener au foie des molécules étrangères. Mais on ne sait pas encore si l'albumine subit d'importantes transformations de structures lorsque la cellule hépatique la libère de sa charge et si elle est encore capable de fixer à nouveau immédiatement de nouvelles molécules étrangères.

On notera que la dissociation de l'opacifiant de l'albumine, s'effectue plus facilement en milieu acide.

Les problèmes que soulève la Cholérèse dans sa partie excréto-secrétoire sont encore nombreux et mal définis.

Les thèses de CHENDEROVITCH, PAVEL et autres auteurs s'affrontent. Il est cependant certain que les phénomènes de concentration par mécanisme osmotique ne sont pas à négliger dans la genèse de l'image radiologique (CHENDEROVITCH : concentration d'environ 30 % par perfusion de soluté hypertonique, 1963).

On n'ignore pas le rôle de la paroi vésiculaire dans la capacité qu'a la vésicule à concentrer le flux biliaire (une étude historadiographique de cette paroi serait d'un grand intérêt).

La bile riche en produit de contraste, est déversée dans le duodénum. Il ne semble pas y avoir de réabsorption intestinale en cholangiographie.

3) - Au niveau du rein :

On sait que les dérivés utilisés pour les cholangiographies et pour les urographies sont de nature souvent très proche, mais qu'ils diffèrent par leur plus ou moins grande capacité à se fixer au niveau des albumines et à être filtrés soit par le rein, soit par le foie.

L'Intrabilix, en particulier n'échappe pas à ce double tropisme.

On constate que la fuite rénale est directement liée à la concentration qu'atteint la fraction non liée aux albumines du produit, ainsi et surtout, qu'à la valeur fonctionnelle du parenchyme hépatique.

On observe souvent une néphrographie dans les cas de déficience hépato-biliaire.

Inversement, il nous a été donné d'observer l'opacification première de la vésicule après injection de 40 ml de Vasurix, chez une malade porteuse d'un cancer du col au stade II, et dont seul le Kunkel-Phénol était perturbé.

Ce genre d'observation, sans être très rare, n'est pas fréquent.

Avant d'aborder les données techniques de cette thèse, on examinera, pour terminer cette longue introduction, l'évolution des conceptions à propos de la cholangiographie par perfusion.

Reprenant les idées et les constatations de ANTONNUCCI (1931) : Accélération de l'excrétion de produit opaque par une charge accrue du foie en glycogène faisant peut-être suite à une accélération du métabolisme hépatique nécessaire à la résorption de l'hyperglycémie provoquée, VARELA FUENTES, POLERO, RUBINO (1957), proposaient une méthode d'intensification des images radiologiques par injection préalable de glucose et d'insuline.

Pour ce faire, on perfusait en 20 minutes 250 ml de sérum glucosé hypertonique à 30 %, puis on ajoutait 1 ml de Biligrafine (test de sensibilité) puis 20 Unités d'insuline ordinaire (25 à 40 U. chez le diabétique) avant la fin de la perfusion. On complétait cette préparation par 5 mg de Chlorhydrate de Morphine (contraction du Sphincter d'Oddi), 500 mg de vitamine C, 0,5 mg d'Atropine. En fin de perfusion, on injectait en 5 minutes, 18 ml de Biligrafine à 50 %. A partir du moment de cette injection, les clichés étaient pris de 15 en 15 minutes pendant la première heure ; de 30 en 30 minutes pendant 3 heures, le tout complété par un cliché pris 12 à 18 heures après.

Selon les cas, on utilisait l'épreuve de BOYDEN.

S'inspirant du procédé exposé ci-dessus, DJIAN et ANNONIER, en 1964, expérimentaient une nouvelle méthode de cholangiographie par perfusion en introduisant d'emblée dans le flacon de perfusion l'opacifiant. La solution était alors passée en 120 minutes. Ce temps fut ramené ensuite à 90 minutes. Des doses de 20 ml ou de 40 ml d'opacifiant furent utilisées ainsi que divers solvants : sérum salé isotonique, sérum glucosé isotonique ou hypertonique. L'épreuve du repas gras a été également employée. Rarement on a cherché à provoquer la contraction du sphincter d'Oddi.

Cette méthode, d'un emploi très souple et peu astreignante constituait en somme, un compromis entre l'injection directe simple et la recherche d'un hyperfonctionnement transitoire provoqué hépatique du procédé de VARELA FUENTES.

On remarquera cependant que ces deux techniques ont les mêmes limites : ictérique B.S.P. supérieure à 30 % à la 45ème minute.

A ce jour, la méthode de DJIAN et ANNONIER est très largement utilisée. En particulier dans le cadre du Service de Radiologie de l'Hôpital Intercommunal de CRETEIL (Dr. F. OURY) ; le Dr. Y. REYNAUD a consacré un mémoire à l'étude des résultats de cette technique.

Le champ d'application de ce moyen d'investigation du complexe hépatobiliaire peut et doit être amélioré, mais il nécessite l'étude préalable de L'EVOLUTION DES CONCENTRATIONS ET DES QUANTITES D'OPACIFIANTS LIES ET NON LIES AUX ALBUMINES PLASMATIQUES.

EXPOSE DE LA TECHNIQUE

I - METHODE DE PRELEVEMENTS

Le sujet examiné, à jeun depuis la veille, est et reste allongé, comme il est de règle dans ce genre d'examen, sur la table de radio durant tout le temps de l'exploration.

Une perfusion de sérum glucosé isotonique est posée dans la veine d'un bras, et son débit réglé le plus lentement possible.

Elle sert à maintenir une voie de prélèvements sans avoir à repiquer le malade.

(Une autre manière de faire, utilisant un cathéter de prélèvement de gros calibre pourrait être envisagée, mais les phénomènes de coagulation deviennent assez importants au niveau de la piqûre à partir de 90 minutes).

Une autre perfusion placée à l'autre bras, apporte la solution de produit opaque.

L'auteur reconnaît volontiers, pour l'avoir lui-même subie, que cette manière de faire nécessite un certain sens de coopération de la part du sujet examiné. Mais il est indispensable d'agir de la sorte, car les quantités soumises aux dosages sont suffisamment faibles pour être entièrement noyées dans l'iode présent le long de la paroi du vaisseau perfusé par l'opacifiant. Les résultats obtenus dans ces conditions sont très difficilement exploitables.

Des prélèvements sont régulièrement effectués :

au temps 0, avant tout apport de produit de contraste, indispensable comme référence pour le dosage spectrométrique.
En plusieurs exemplaires nécessaires pour les essais de fixation in vitro.

à 5 minutes, (après le début de la perfusion) moins indispensable, mais utile dans le cas d'injection unique.

à 15 minutes, puis de 15 en 15 minutes, régulièrement sans omettre le prélèvement de la fin du passage de la perfusion.

Le sang est recueilli dans des tubes en matière plastique gradués à 5 ml, contenant 0,5 ml de citrate trisodique à 3,8 % (tube pour taux de prothrombine : Labo-Express-Service).

A certaines périodes de la perfusion et après celle-ci, à du sang prélevé de la même manière, on a ajouté 0,6 ml de la solution diluée au 1/100^e du produit de contraste (Intrabilix solution 50 %), ce qui réalise un apport iodé de 1,5 ml et qui, pour un hématocrite moyen de 45 %, donne pour un volume réel moyen de dilution de 3,1 ml, une concentration globale voisine de 500 mg pour le prélèvement au temps zéro.

A la fin de l'expérience le sang est centrifugé pendant 15 minutes, puis le plasma est recueilli pour dosage.

On notera avec intérêt que la quasi totalité du produit de contraste se retrouve dans le plasma et que, même la formation d'un caillot ne gênerait pas beaucoup les dosages (sur le sérum).

Les urines sont également recueillies en fin d'expérience, la vessie ayant été vidée avant le début de celle-ci. Une étude dynamique à ce niveau aurait évidemment été souhaitable.

II - DOSAGES

Les différentes fractions du plasma sont séparées par filtration sur colonne de gel Sephadex (cf. J.F. RODRIGUES DE MIRANDA - J. Pharm. Pharmac. 1967 19 161-166).

On sait en effet que la vitesse de filtration dépend des caractéristiques physiques des molécules, la fraction albumine s'écoulant en premier.

Le dosage quantitatif est effectué suivant une méthode spectrométrique (Mme CADIERGUE) utilisant le maximum d'absorption présenté dans l'ultra-violet par les noyaux benzéniques en référence au tube témoin, ce qui permet d'éliminer les raies parasites.

On dose ainsi séparément l'opacifiant lié aux albumines, l'opacifiant libre, l'opacifiant dans sa totalité, les résultats du dernier devant correspondre à ceux des deux premiers.

Le tout est exprimé en concentration d'iode en mg par litre.

L'iode du prélèvement urinaire est dosé globalement par minéralisation.

L'auteur, par curiosité, a essayé une méthode de dosage par comparaison avec une gamme de tubes témoins interposés entre un film pour mammographie et une source de Rayons-X à bas voltage ; l'essai a également été fait après électrophorèse sur film de même nature ; mais les résultats n'ont pas été probants.

III - RADIOGRAPHIES

On n'a jamais oublié que le malade venait avant tout pour subir un examen susceptible d'apporter une réponse radiologique à son problème.

Cependant, les clichés radiographiques ont surtout été pris en décubitus, en essayant après vérification de la position et des constantes, grâce à un cliché d'essai, de faire garder au patient la même position durant tout l'examen ; les réglages de poste restant évidemment les mêmes.

Les films ont été développés dans une machine automatique (KODAK 90 secondes). Peut-être aurait-il été préférable de le faire en une fois, dans un même bain.

En effet, nous inspirant de l'échelle de lisibilité du code R.S.T. (Radiotéléphonie) nous avons essayé de chiffrer l'évolution de l'opacification de la voie biliaire, en assignant une valeur arbitraire allant de 0 à 5 à l'opacité résultante sur le film.

Cette évaluation nous paraît possible et raisonnable, bien que sans aucun doute, très criticable. Nous l'avons également contrôlée à l'aide d'un densitomètre d'agrandissement en procédant comme pour un film ordinaire, en prenant comme référence la partie la plus claire du cliché pour une même série ; en mesurant la gradation pour des séries différentes.

Les deux méthodes d'appréciation donnent la même allure générale d'évolution des opacités, chose qui, en définitive compte le plus.

IV - LES PARAMETRES ETUDIES

Les variations ont porté sur :

- la concentration en produit opaque,
- la nature du solvant,
- le temps de passage,
- les modalités d'injection.

1) - Injection intraveineuse simple en une fois de 18 ml d'Intrabilix à 50 %

Cette technique a permis de retrouver l'allure générale des courbes obtenues chez l'homme par LAJOS dans son étude sur l'élimination de la Biligrafine (1956) et de vérifier ainsi avec davantage de certitude, la méthode de dosage employée (LAJOS avait employé une méthode de séparation par dialyse).

2) - Injection en perfusion intraveineuse de :

18 ml ou 36 ml d'Intrabilix à 50 % dans un solvant pour un volume total de 250 ml.

- Solutés :
- glucosé isotonique à 5 %
 - glucosé hypertonique à 30 %
 - les solutés salés n'ont pas été employés.

On a également utilisé comme support, un flacon de 100 ml de solution à 17,5 % (soit 17,5 g) d'albumines humaines plasmatiques (C.N.T.S. de STRASBOURG) dans lequel on avait introduit 18 ml d'Intrabilix à 50 % ; 15 minutes avant la pose de la perfusion.

Injection de la moitié de la dose totale en injection primitive, suivie de la perfusion de l'autre moitié de cette dose.

Les temps de passage de perfusion ont varié de 45 minutes à 120 minutes.

Ces différents paramètres ont été combinés, sauf pour la perfusion d'albumine, que l'on a fait passer en 90 à 120 minutes (recommandation du fabricant).

V - PRESENTATION DES RESULTATS

Les résultats des dosages ont été exprimés en concentration en iode par mg/litre, par rapport au plasma d'où avait été prélevé l'échantillon.

La concentration totale mesurée pour un échantillon est bien égale à la somme des concentrations de l'iode lié aux albumines et de l'iode lié. Sur ces bases, on a donc calculé les pourcentages relatifs à l'iode lié et de l'iode libre par rapport à l'iode total.

Il nous a semblé à la fois utile et intéressant de transformer ces valeurs en concentration, en des valeurs exprimant des quantités vraies pour permettre de les comparer à la quantité d'iode fourni par la perfusion à des instants donnés et exprimées en mg. Cette façon de présenter les résultats permet de calculer les rapports quantitatifs entre l'iode lié, l'iode libre, l'iode total, mais surtout d'estimer la façon quantitative dont l'iode disparaît de tout le secteur extra-cellulaire.

Cependant, cette estimation présente quelques difficultés, en effet, si les concentrations en iode lié peuvent être rapportées au volume plasmatique, pour un sujet donné, les albumines ne quittant pas le secteur vasculaire, les concentrations en iode libre doivent être rapportées à une valeur estimée du secteur extra-cellulaire dans son ensemble, secteur dont le volume est difficilement mesurable.

Pour établir une comparaison plus fidèle entre les différents cas rapportés, nous n'avons pas utilisé les valeurs classiques de 5 % du poids du corps pour le secteur vasculaire, et 15 % du poids du corps pour le secteur extra-cellulaire.

Nous avons préféré employer des valeurs rattachées à la surface cutanée.

Nous avons donc adopté en définitive :

Masse sanguine moyenne :

Homme 3.500 ml/m²

Femme 3.000 ml/m²

Cette différence permet de tenir compte de la valeur de l'hématocrite différente chez l'homme (45 %) et chez la femme.

Ce qui conduit à un volume plasmatique de :

Homme 1.925 ml/m²

Femme 1.650 ml/m²

Le secteur extra-cellulaire apparent (nous pensons en effet que l'opacifiant libre ne peut pas s'équilibrer totalement dans les délais de l'expérience avec la totalité de ce secteur) peut donc être estimé à :

Homme 3.850 ml/m²

Femme 3.300 ml/m²

Ces données conduisent à des résultats graphiques exprimés en mg d'iode par 15 minutes.

Les variations des opacités radiologiques ont également été reportées sur les graphiques.

SUJET N° 1 - Madame C. Jeanine

Surface corporelle : 1,66 m² Taille : 1,47 m

Age : 32 ans Poids : 73 kg

Méthode : Injection intraveineuse simple de 18 ml d'Intrabilix.

Clinique :

Syndrome douloureux de l'hypochondre droit, vomissements, frissons (température 38°5), subictère, sels et pigments biliaires dans les urines, accouchement trois semaines avant l'examen.

Biologie :

Amylasémie : 280 mg %

Amylasurie : 550 mg %

Glycémie : 1,45 g/litre

Prothrombine : 100 %

Bilirubine : 3 mg/litre

Cholestérol : 2,5 g/litre

N.F.S. Gr. 4.400.000

Gb. 10.500

H.b. 77 - Ht. 44 %

Protides : 65 g/litre

A la date de l'examen, légère amélioration clinique.

Neuf jours plus tard : ablation de la vésicule contenant de multiples calculs.

Radiographies :

Calculs invisibles à la radio, maximum d'opacification à la 45ème minute ; vésicule soupçonnée à la 150ème minute.

Graphiques :

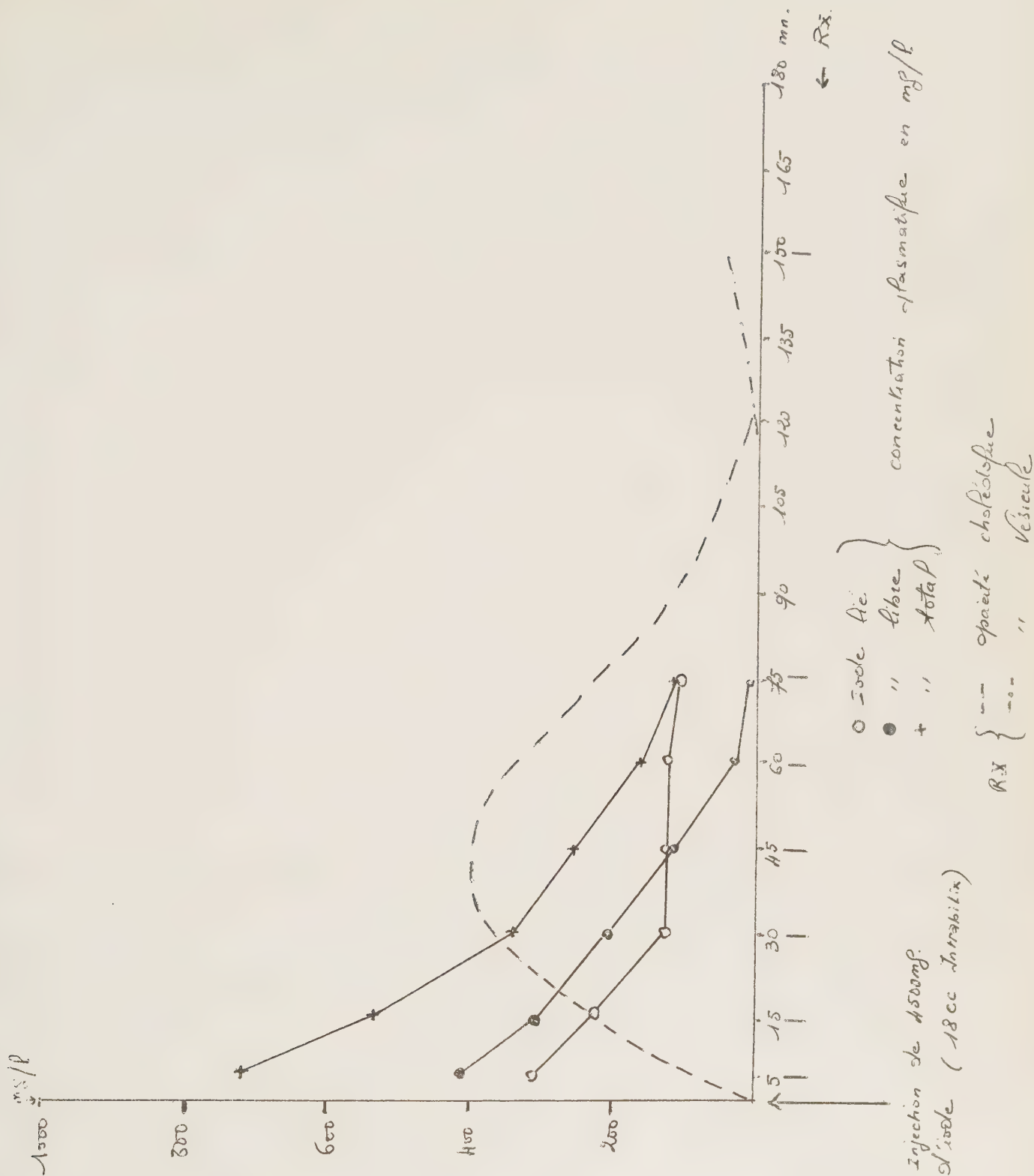
On remarque une pointe de concentration importante de l'iode total à 5 minutes, suivie d'une décroissance quasi-exponentielle. Le maximum d'opacité se situe à la 45ème minute, après élimination des 4/5ème de la dose injectée ; à la 75ème minute, il ne reste plus que le 1/15ème de la dose initiale.

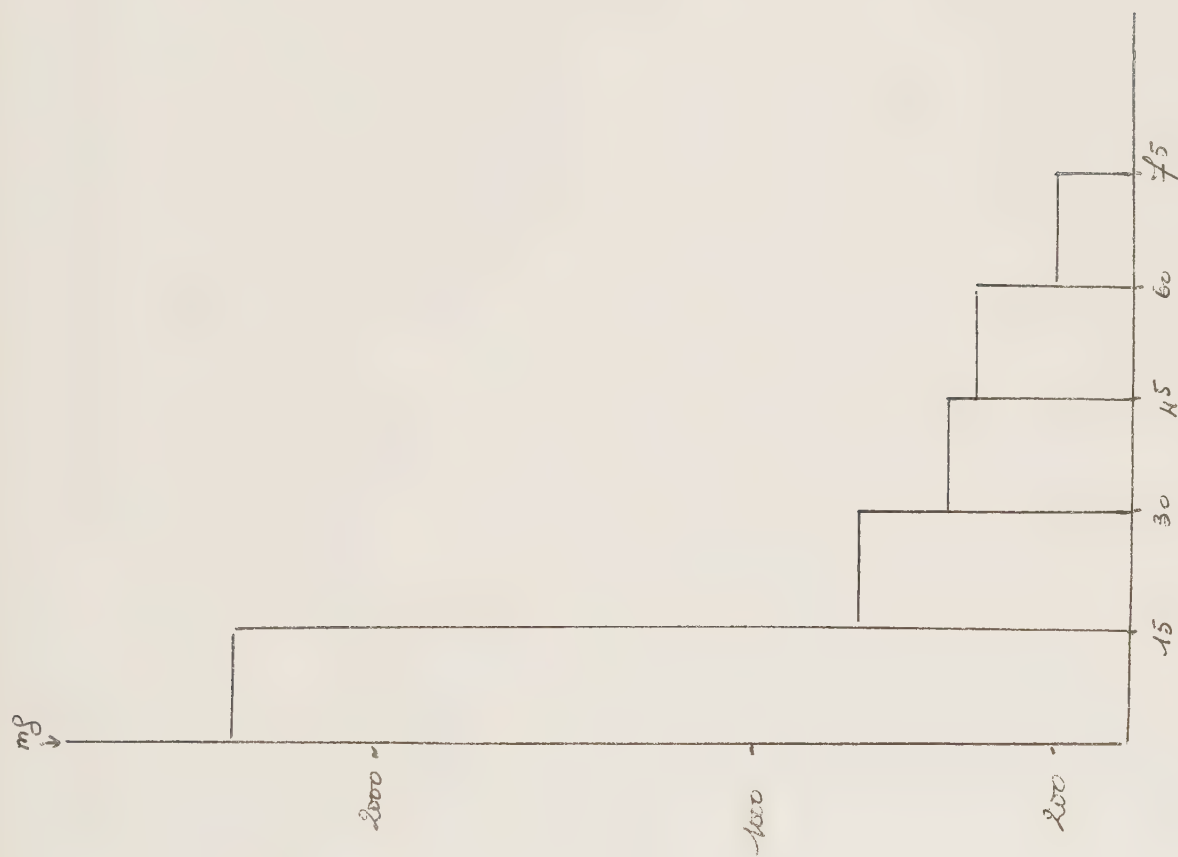
SUJET N° 1

Temps en minutes	Iode injecté	<u>Concentration plasmatique en iode en mg/litre</u>		
		Total	Lié	Non lié
5	4,5	720	310	410
15	-	540	230	310
30	-	340	125	215
45	-	245	125	120
60	-	161	125	36
75	-	115	115	0

Une représentation semi-logarithmique met en évidence une évolution quasi exponentielle des concentrations, surtout pour l'iodémie totale.

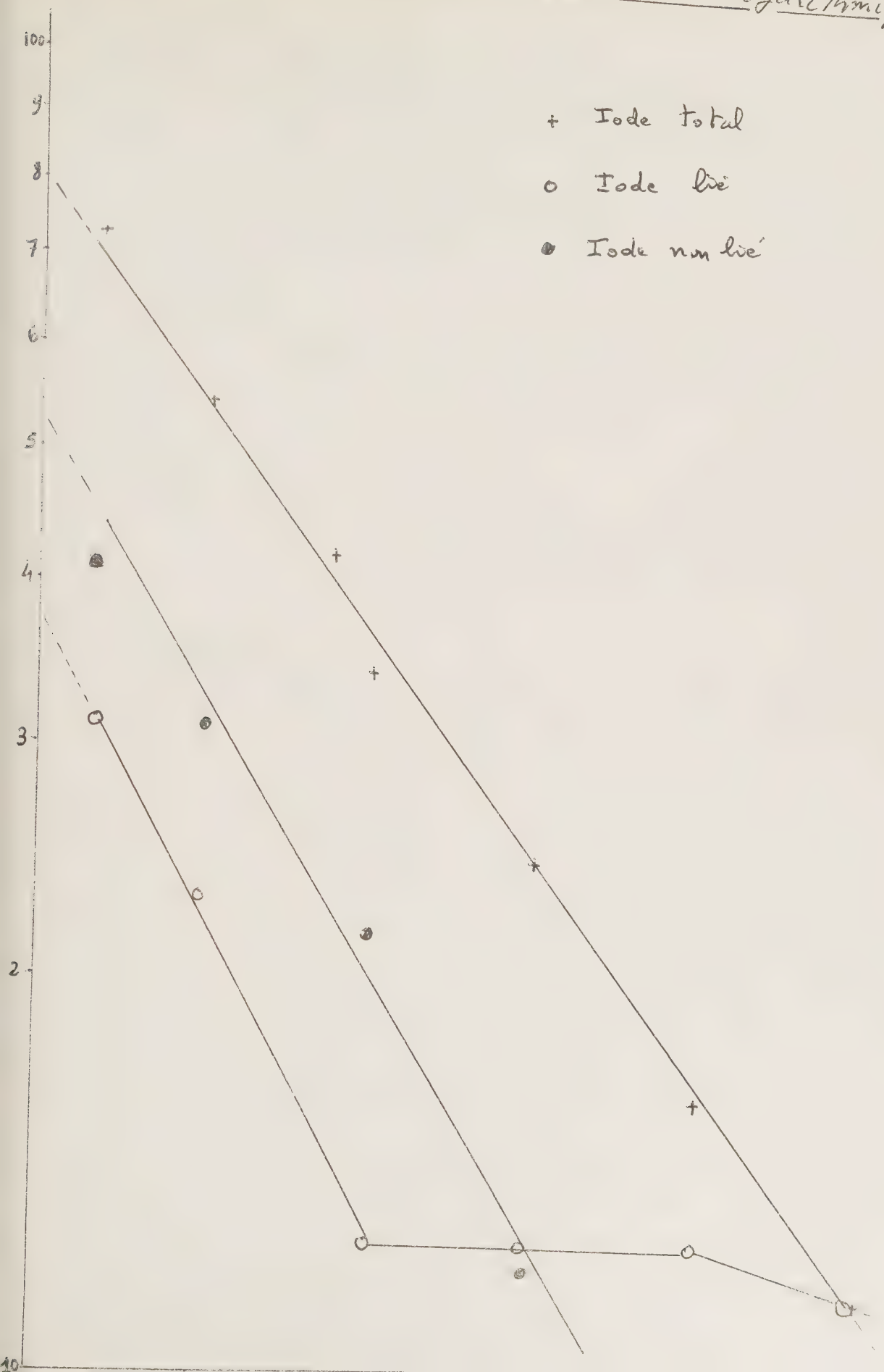
Une extrapolation au temps zéro de la droite de concentration en iode lié donne une valeur d'environ 380 mg/litre, valeur qui avoisine celle trouvée lors d'essais in vitro.





Quantité d'eau éliminée / 15 mn.

n° 2 Représentation semi-logarithmique



SUJET N° 2 - Monsieur F. Louis

Surface corporelle : 1,72 m² Taille : 1,54 m

Age : 37 ans Poids : 74 kg

Méthode : Perfusion de 18 ml d'Intrabilix dans 250 ml de sérum glucosé
à 30 % en 90 minutes.

Clinique :

Douleurs abdominales prédominantes à droite, pas d'ictère, petite insuffisance hépatique, vésicule volumineuse lors d'un précédent examen.

Radiographies :

Faible néphrographie primitive apparue à la 45ème minute ; l'opacification du cholédoque débute en fin de perfusion et reste très moyenne, la vésicule concentre bien après l'arrêt de la perfusion.

Graphiques :

Jusqu'à la 30ème minute on note un retard dans la montée de la concentration en iode lié ; celle-ci atteint son maximum à la 75ème minute... (330 mg/litre) en même temps que le maximum de l'iode libre (130 mg/litre). Mais on constate ensuite une chute brutale et quasi-rectiligne de l'iode lié, malgré la perfusion en cours et bien que l'iode libre se maintienne au même niveau.

A la 75ème minute, il paraît donc exister une très importante fuite de l'iode lié, sans que celle-ci puisse être compensée par un nouvel apport. Sur ce point, il se passe sans doute une importante fuite au niveau rénal (Cf. R.X.) - Il manque cependant un contrôle urinaire.

Le graphique des quantités montre une réduction très importante du pouvoir d'épuration à la 45ème minute (1/4 de la perfusion déjà éliminé).

Ce creux se retrouve sur les graphiques d'autres cas ; peut-être correspond-il à un balancement dans le travail d'épuration et de sécrétion du foie ; plus probablement, après une période première (jusqu'à la 30ème minute) d'élimination massive (1.000 mg) sans fixation, succède une période de fixation sur les albumines. La longueur de cette étape correspond sans doute à un travail de déplacement

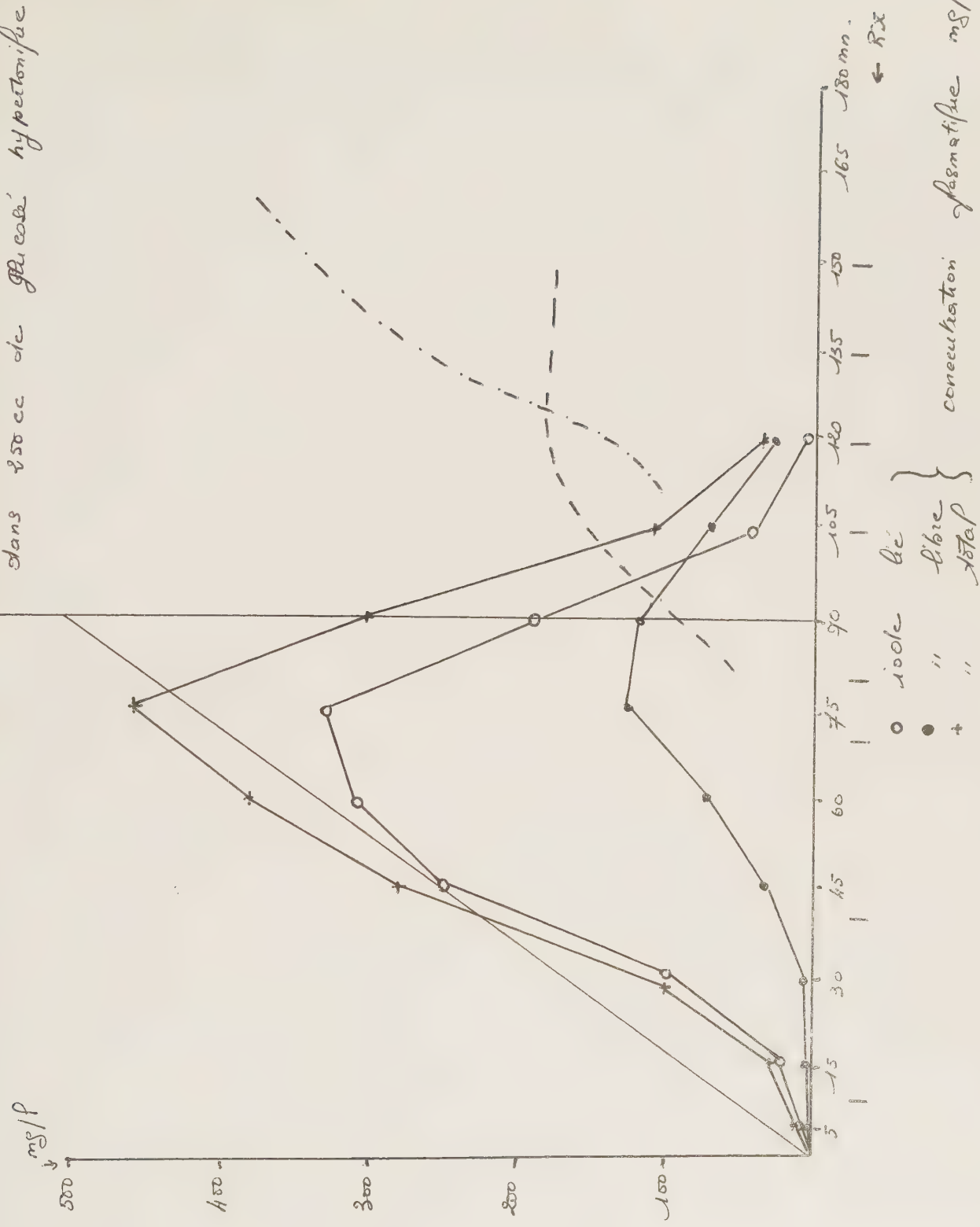
On remarquera enfin, que le temps séparant le point d'inflexion de l'iode lié (ou la remontée des quantités éliminées) de l'apparition d'une image effective est de 45 à 60 minutes.

Enfin, l'essai préalable in vitro a donné une fixation totale de 440 mg/litre, contre 330 mg in vivo (75 mn). A la 120ème minute, il aura été éliminé 4.300 mg d'iode (96 % de la dose totale).

SUJET N° 2

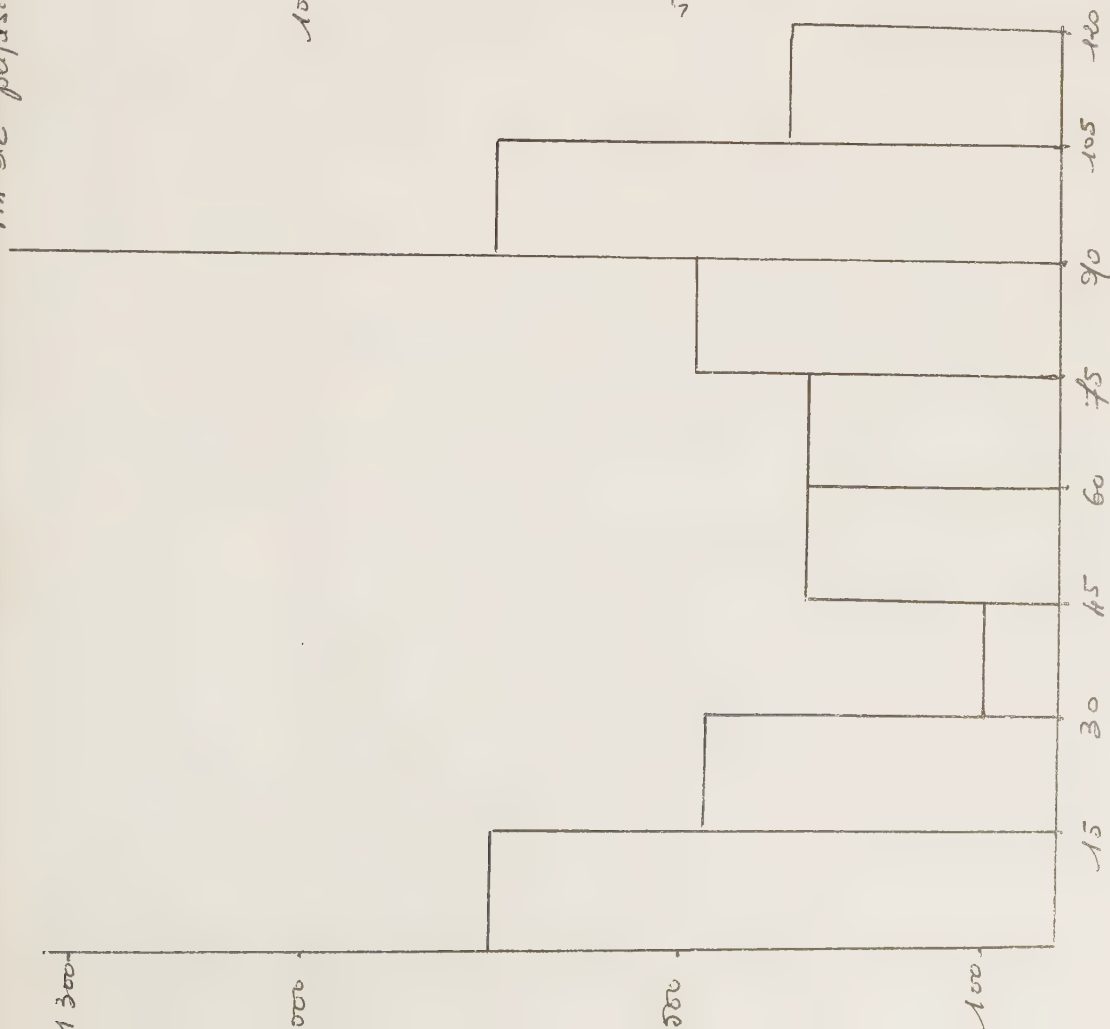
Temps en minutes	Iode injecté	Concentration plasmatique en iode en mg/litre		
		Total	Lié	Non lié
5	0,21	0	0	0
15	0,63	0	0	0
30	1,26	95	95	0
45	2,02	280	250	30
60	2,52	380	310	70
75	3,36	460	330	130
90	4,50	310	190	120
105	—	110	40	70
120	—	30	0	30
O + I		440	440	0

Fin de perfusion de 4500 mg d'Iode
dans 250 cc de glucose hypertonic (30%)

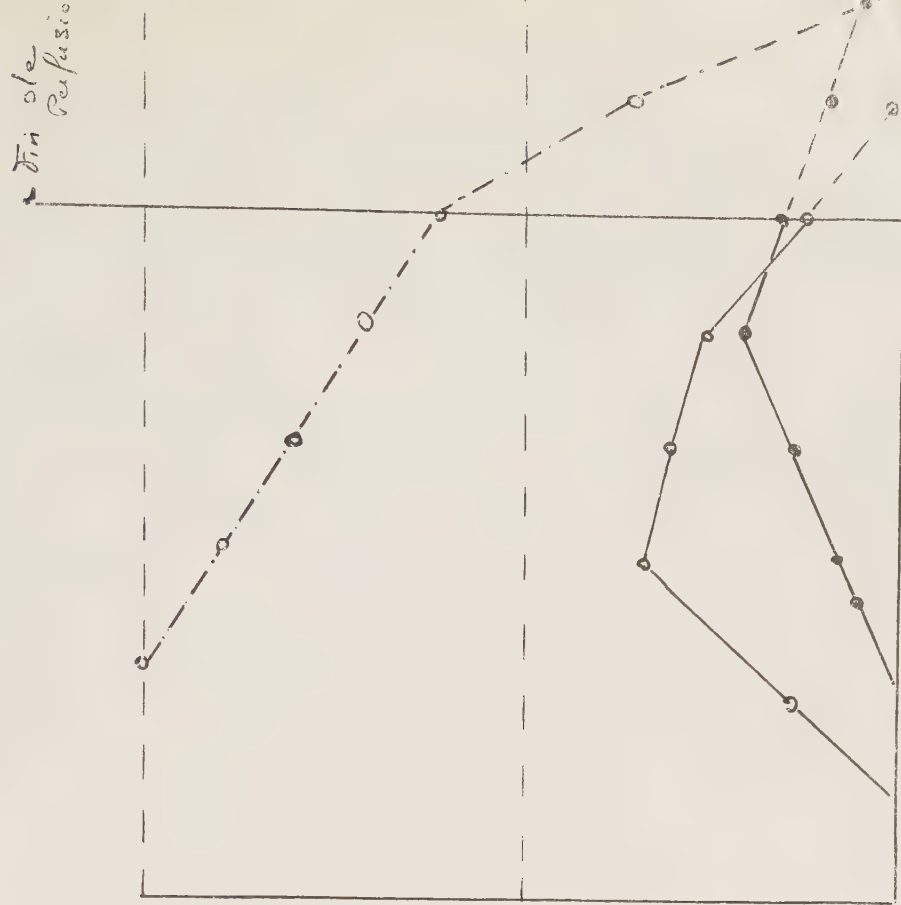


R.X { = sparte cholelithique
" " " vesicule

Fin de perfusion



Quantité d'iode éliminé / 15 mn



--- % iode lié' / par rapport au total en concentration
 —○— % iode lié' par rapport au total en quantité
 —●— % iode libre par rapport au total en quantité

SUJET N° 3 - Monsieur B. Marcel

Surface corporelle : 1,75 m² Taille : 1,74 m

Age : 55 ans Poids : 62 kg

Méthode : Perfusion de 36 ml d'Intrabilix dans 250 ml de sérum glucosé
à 30 % en 60 minutes.

Clinique :

Douleurs à répétition dans le flanc droit, urines foncées, selles décolorées, pas de fièvres, subictère, Murphy +, sels et pigments biliaires dans les urines. Antécédents de cholécystite aiguë infectieuse.

Biologie :

Bilirubine : 3 mg/litre
Prothrombine : 100 %
S G P T : 75
S G O T : 30
Glycémie : 0,85 g/litre
N.F.S = Gr. : 2.900.000
Gb. : 6.500
Ht : 33 %
Lympho. : 38
V.S : 58 - 132
Protides : 69 g/litre
Elec. : 63,2,11,12,12.

Radiographies :

Des clichés précédents montraient un très volumineux cholédoque à l'extrémité effilée et peut-être une vésicule tardive. Cet examen montre aussi bien l'opacité cholédocienne avec un taux de montée plus rapide, de bons passages duodénaux, mais pas de vésicule.

Graphiques :

Près de la moitié de la dose est passée en 15 minutes ; cela se traduit par une montée très rapide de l'iode total, de l'iode lié, mais aussi de l'iode libre, avec en corollaire, une très importante élimination de produit de contraste (sans doute par voie rénale) : 3.400 mg, soit 75 % de la dose injectée à ce moment.

On notera que l'opacité cholédocienne apparaît 15 minutes après.

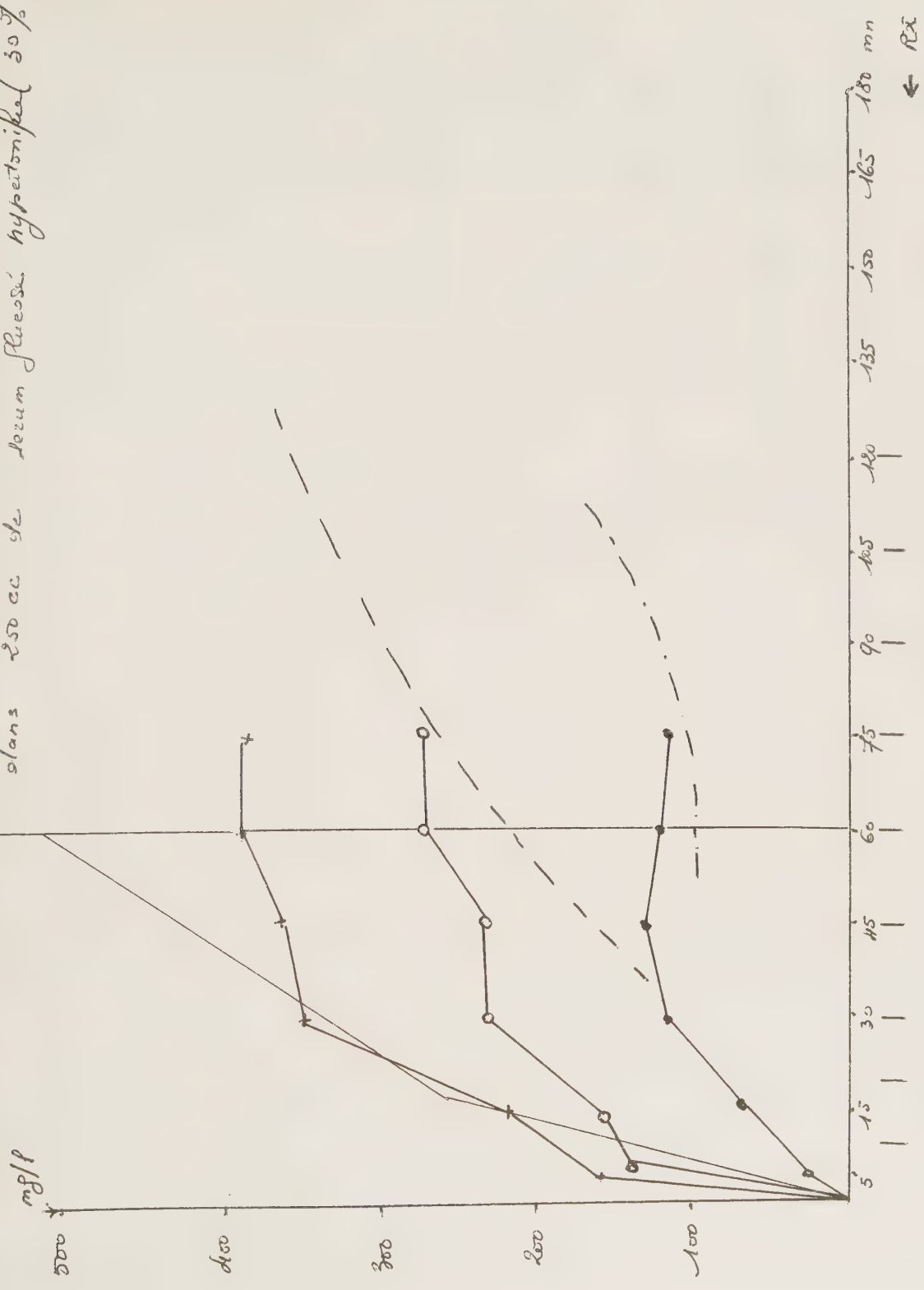
Malgré la grande quantité de produit injecté, l'iode lié ne dépasse pas le cap des 270 mg (60ème minute). La fixation in vitro est de 360 mg /litre (460 mg/litre total).

On constate encore une fois un creux d'élimination (30ème minute).

SUJET N° 3

Temps en minutes	Iode injecté	Concentration plasmatique en iode en mg/litre		
		Total	Lié	Non lié
5	1,25	160	135	25
15	4,30	220	155	65
30	5,85	345	230	115
45	7,45	360	230	130
60	9	390	270	120
75	—	385	270	115
0 + I		460	360	100

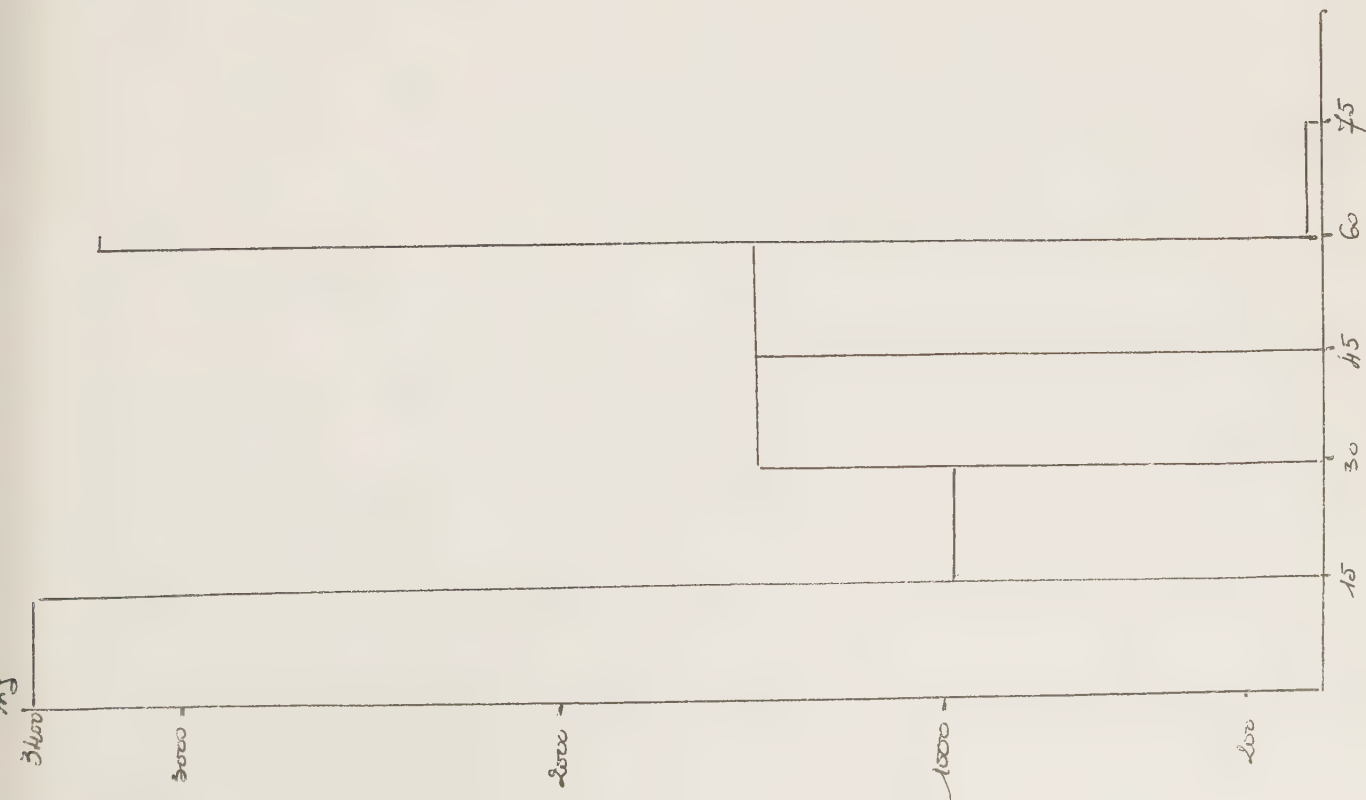
Fin de Perfusion de 9 g. d'iodé
dans 250 cc de serum physiologique (30%)



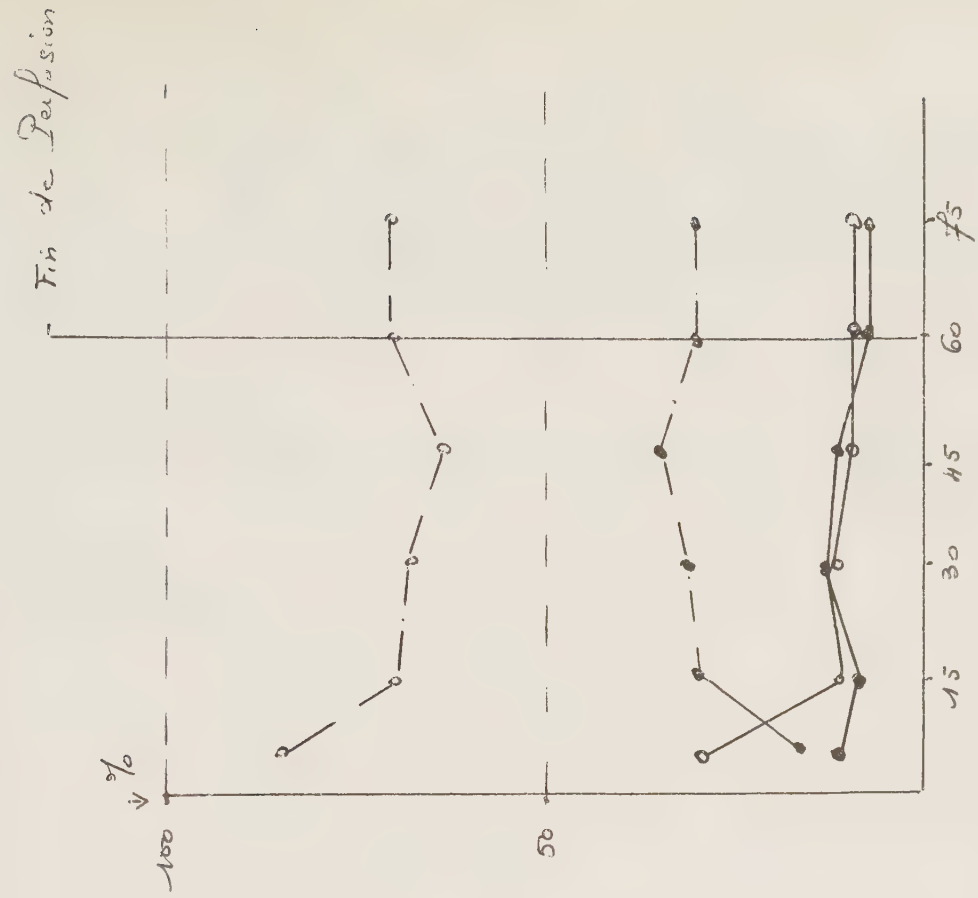
O iodé
 ● " libre
 + " totale

concentration plasmatique en mg/l P

Rx { --- sparte cholestolose
 " " " duodenum



Quantité d'iode éliminé / 15mn. en mg



--- % iode lié / iode total
 --- % iode libre / iode total
 --- % iode lié / iode injecté
 --- % iode libre / iode injecté

SUJET N° 4 - Madame M. Marie-Louise

Surface corporelle : 1,96 m² Taille : 1,64 m

Age : 60 ans Poids : 90 kg

Méthode : Perfusion de 40 ml d'Intrabilix dans 250 ml de sérum glucosé
5 % en 65 minutes.

Clinique :

Appendicite chronique rétro-caecale, syndrome douloureux de l'hypocondre droit plus ou moins subocclusif, diarrhées, faux besoins.

Biologie :

Bilirubine : 3 mg/litre

Prothrombine : 100 %

Cholestérol : 2,30 g/litre

Glycémie : 1,65 g/litre

N.F.S. = Gr. : 4.400.000

Gb. : 7.600

Ht : 43 %

Protides : 76 g/litre.

Radiographies :

Télépaque : pas de vésicule

U.I.V. : normale

Cholangiographie : opacification médiocre du cholédoque, maximum à l'arrêt de la perfusion, passages duodénaux, légère néphrographie.

Graphiques :

A l'inverse du cas N° 3, on ne note pas d'élimination importante en début de perfusion, et au contraire un maximum à la 45ème minute, suivi d'une décroissance régulière commençant avant la fin de la perfusion. Sur le diagramme des concentrations, on note un croisement de l'iodé lié et de l'iode libre (45 mn), ce dernier atteignant des chiffres assez élevés.

A la 80ème minute, il était parti 7.600 mg d'iode.

Le plafond de concentration d'iode lié est de 350 mg/litre (même valeur in vitro). On notera l'important écart entre l'iode total et l'iode lié, traduisant le mauvais rendement de l'opération.

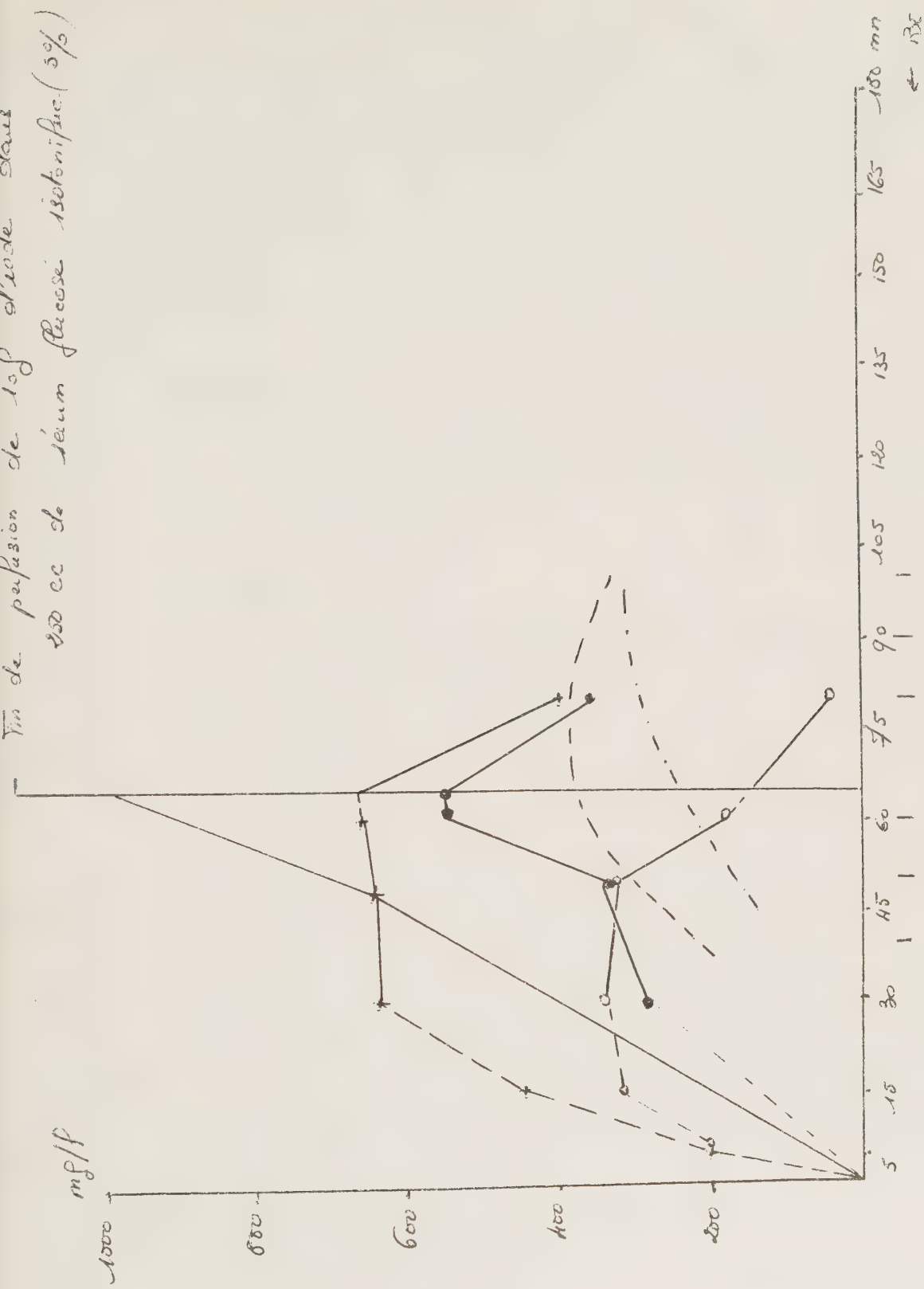
Il existe encore 45 mn entre le maximum de l'iode lié et celui de l'opacité du cholédoque.

SUJET N° 4

Temps en minutes	Iode injecté	Concentration plasmatique en iode en mg/litre		
		Total	Lié	Non lié
5	0,6	+200		
15	2	+460		
30	4	640	350	290
50	6	660	330	330
60	8	670	180	490
65	10	+680	+120	+560
80	-	400	40	360
0 + I		490	325	165

⁺XX : valeurs extrapolées.

Fin de perfusion de 10g stiole dans
500 cc de sérum glucosé isotonique (3%)



○ isole lie en mg/p.
● isole lie en mg/p.
x isole total en mg/p.
--- sparte cholesteryl
--- " " duodenale

SUJET N° 5 - Monsieur P. Jean-Pierre

Surface corporelle : 1,60 m² Taille : 1,67 m

Age : 24 ans Poids : 55 kg

Méthode : Perfusion de 18 ml d'Intrabilix dans 100 ml d'albumine humaine à 17,5 % en 90 minutes.

Clinique : sujet bien portant.

Biologie : normale

Radiographies :

Montée très rapide à partir de la 45ème minute, des opacités cholédocienne et vésiculaire, la vésicule paraissant précéder le cholédoque. Bons passages duodénaux.

Graphiques :

Montée rapide et franche jusqu'à la 30ème minute de l'iode lié sans iode libre, puis apparition de l'iode libre qui monte lentement pour atteindre un maximum de 90 mg/litre à la 105ème minute. L'iode lié atteint son maximum dans un élan toujours ascendant à la 90ème minute 430 mg/litre. Ce dernier chiffre correspond à celui obtenu in vitro (fixation totale), et l'on remarquera que des adjonctions faites sur des prélèvements à la 90ème minute et à la 135ème minute ne permettent pas de dépasser 550 mg/litre (135ème mn) et 470 mg/litre (90 mn). Ces limites de fixation sont très bien mises en valeur par la différence entre l'iode total des échantillons obtenus avec et sans adjonction d'iode supplémentaire rapportés à la valeur du témoin (0 + Iode). Au point de vue quantitatif, on ne remarque pas d'élévation brutale de l'élimination de l'iode et s'il existe toujours un creux de fixation (45ème mn) les valeurs ne dépassent pas 700 mg par 15 minutes au maximum.

La partie des courbes qui suit la fin de la perfusion, marque curieusement une chute puis une remontée légère de l'iode lié : peut-être une certaine quantité d'albumine est-elle de nouveau disponible. En tout état de cause, le rendement de l'opération et sa régularité dans le temps, apparaissent favorables.

Cette expérience, sans faire ressortir un gain important en concentration totale, nous semble néanmoins intéressante quant à l'utilisation de l'iode fixé.

Il faut cependant remarquer que les 17,5 g d'albumine injectés ne représentent que 10 % de la quantité totale de l'albumine du sujet. Il semble que ce gain se retrouve en concentration.

A la 90ème minute 70 % de la dose injectée avaient été éliminés.

L'introduction d'albumine humaine dans la cholangiographie a, théoriquement, pour but d'apporter à un organisme déficient en transporteur albuminique par saturation de ce dernier, le surcroît nécessaire à cette fonction.

Le dosage cité ci-dessus est le seul dont nous disposions actuellement. Cependant cinq cholangiographies ont été faites par cette méthode : un cas a concerné une jeune fille de 15 ans atteinte d'un syndrome ictérique avec tests hépatiques très perturbés surtout quant à la bilirubine (85 mg par litre) et B.S.P. 40 et 20 %, sans doute d'origine virale, et d'allure cholostatique (lithiase un moment évoquée) ; un examen pratiqué alors avait permis une faible opacification de la voie biliaire et une superbe néphrographie. Onze jours plus tard, une biligraphie avec albumine donnait des images sensiblement meilleures avec une néphrographie beaucoup moins marquée. Mais il est juste de signaler un redressement de la fonction hépatique à ce moment (bilirubine 20 mg/litre).

Un deuxième cas a concerné une femme de 47 ans.

Un premier examen avec albumine, montrait une faible opacification de la voie biliaire et de la vésicule, mais cependant bien lisible malgré la présence d'une néphrographie.

Un second examen pratiqué sans albumine donnait des images nettement moins bonnes.

Un troisième cas se révéla totalement négatif.

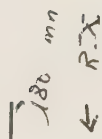
Deux autres cas enfin, donnèrent de très bons résultats.

SUJET N° 5

Temps en minutes	Iode injecté	Concentration plasmatique en iode en mg/litre		
		Total	Lié	Non lié
5	0,25	70	70	0
15	0,75	200	200	0
30	1,50	240	240	0
45	2,25	350	320	30
60	3	410	350	60
75	3,75	430	370	60
90	4,50	500	430	70
105	—	440	350	90
120	—	410	410	0
135	—	380	380	0
0 + I		440	440	0
90 + I		930	470	460
135 + I		820	550	270

Urines : 4 % de la dose injectée.

100 cc. LaBumines humaines à 14°.



0	lock	lie
1	"	libre
+	"	total

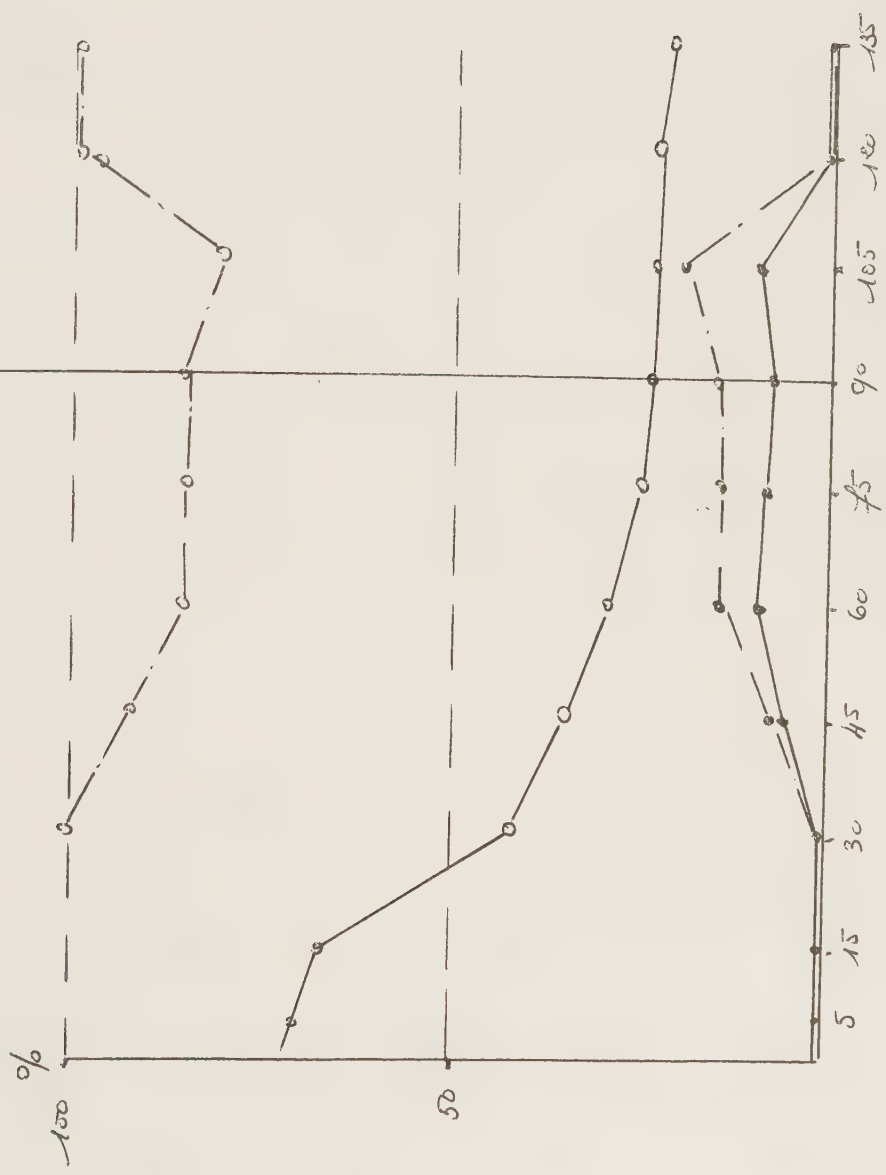
R. X. 7. specimens Chetodolopha Vesicular

Fin de perçusion



Quantité d'éclat éliminé / 15 mn.

Fin de Perfusion



O-O % iode lié par rapport à l'iode total pharmacifère
 ●-● % iode libre par rapport à l'iode total pharmacifère
 O-O % iode lié par rapport à l'iode injecté
 ●-● % iode libre par rapport à l'iode injecté

SUJET N° 6 - Monsieur A. Claude

Surface corporelle : 1,88 m² Taille : 1,74 m

Poids : 72 kg

Méthode : Perfusion de 18 ml d'Intrabilix, dans 250 ml de sérum
glucosé à 5 % en 70 minutes.

Clinique : Sujet en bonne santé.

Biologie : Normale

Radiologie :

Montée très rapide à partir de la 45ème minute, de l'opacité vésiculaire, suivie de l'opacité cholédocienne, leur maximum se situant à la 90ème minute.

Graphiques :

Montée franche, rapide et progressive de l'iode total, l'iode lié le suivant d'assez près, l'iode libre restant bas.

L'essai in vitro montre une très bonne capacité de fixation (90 % lié).

On notera que, comme dans le cas N° 5 (albumine), l'élimination de produit iodé n'a pas dépassé 4 % de la dose injectée.

En conclusion : bon cas.

SUJET N° 6

Temps en minutes	Iode injecté	Concentration plasmatique en iode en mg/litre		
		Total	Lié	Non lié
5	0,36	0	0	0
15	1,08	60	60	0
30	2,15			
45	2,60	225	190	35
60	3,60			
75	4,50	356	320	36
90	—	355	320	35
0 + I		730	660	70
90 + I		1080	750	330

Urines : 4 % de la dose injectée.

SUJET N° 7 - Madame L. Louise

Surface corporelle : 1,29 m² Taille : 1,44 m

Age : 54 ans Poids : 44 kg

Méthode : Perfusion de 20 ml d'Intrabilix dans 250 ml de sérum
glucosé à 5 % en 80 minutes.

Clinique :

Cirrhose post-hépatique, processus inflammatoire évolutif, début
d'atrophie à la laparotomie, amaigrissement, antécédents d'ictère
fébrile.

Biologie :

Bilirubine : 3 mg/litre
Cholestérol : 2,60 g/litre
Prothrombine : 80 %
Floculation perturbée
B.S.P. : 40 - 25
S G O T : 215
S G P T : 400
Ht. : 36
Protides : 69 g/litre.

Radiographies :

Opacification médiocre de la vésicule et du cholédoque débutant en
fin de perfusion, atteignant leur maximum 75 minutes plus tard.
Néphrographie assez précoce et durable.

Graphiques :

Très importante montée de l'iode libre avec un maximum en fin de
perfusion et inversement, une faible montée de la concentration en
iode lié.

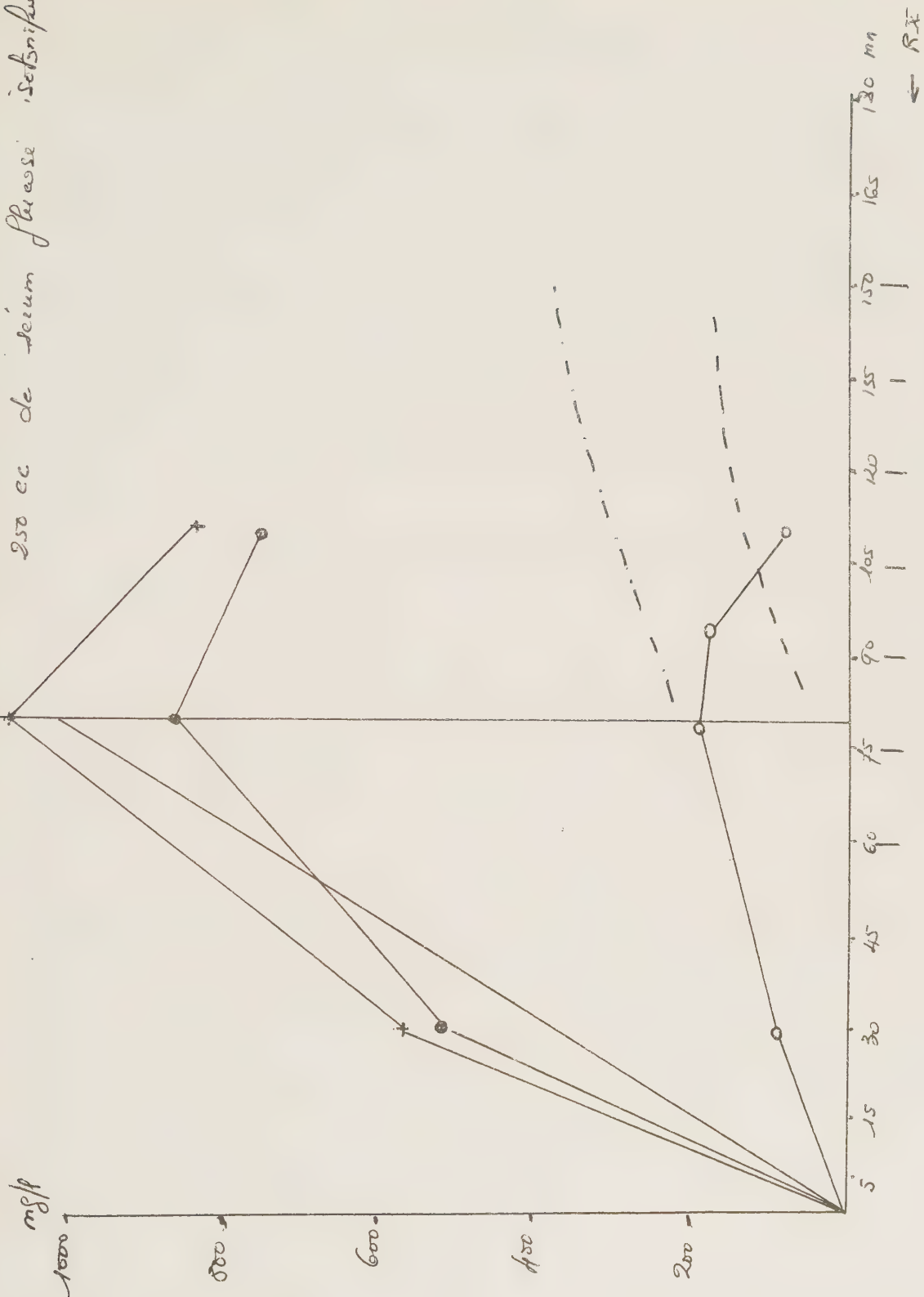
On notera une capacité de fixation in vitro de 66 %.

SUJET N° 7

Temps en minutes	Iode injecté	Concentration plasmatique en iode en mg/litre		
		Total	Lié	Non lié
30	3,85	565	85	480
60	7,60	+900	+160	+840
80	10	1090	190	900
95	-	995	175	820
110	-	850	80	770
0 + I		670	440	230

⁺XX : valeurs extrapolées.

Fin de diffusion de 10⁶ d'iodo dans
250 cc de serum plasma isotonique



○ 1000 l₂
● " l₂
+ " l₂
--- speckle cholesteryl
--- " " cholesteryl

concentration plasma, l₂ en mg/l.

C O N C L U S I O N

Nous avons tenté par ce travail, modeste quant aux résultats, mais qui a demandé beaucoup de concours et d'efforts pour le réaliser, d'apporter quelques éléments nouveaux dans un domaine encore mal exploré.

A la lueur des quelques cas étudiés, trop peu nombreux à notre gré, on peut cependant avancer que la cholangiographie par perfusion, malgré les grands succès que beaucoup lui reconnaissent, n'a pas atteint le maximum de ses possibilités. En particulier, les expériences de fixation in vitro et les résultats in vivo, montrent que dans la majorité des cas, la concentration maximum en iode lié dépasse exceptionnellement 500 mg/litre, soit environ le 1/3 de la concentration maximum possible en théorie.

En corollaire, il semble qu'une molécule d'albumine fixe une molécule d'opacifiant, ce qui n'exclut pas cependant l'existence possible d'un deuxième site, inutilisé aux doses étudiées.

L'utilisation d'albumine exogène montre la très bonne affinité de l'opacifiant pour celle-ci. En outre, le turn-over de l'ensemble paraît être assez long : ce fait peut rendre compte d'un travail particulier qu'effectue le foie (mais il n'y a pas de stockage) ou d'une impossibilité passagère de l'albumine à fixer l'opacifiant à nouveau (altération de la molécule porteuse).

On remarquera que, hors les cas où il n'y a pas de déficience particulière, dans une première phase, on assiste à une élimination assez massive d'opacifiant sans doute par voie rénale. Mais les fortes concentrations relatives en produit iodé libre doivent faciliter le déplacement d'autres composés déjà fixés sur l'albumine. Cette phase, sans rendement radiologique, précède une seconde période où la fixation paraît plus intense, alors que le foie n'a pas entamé, avec le maximum d'efficacité son travail de scission et d'excrétion, ce qu'il fait dans une troisième phase.

Ce découpage semble arbitraire, peut-être explique-t-il cependant une certaine réalité des phénomènes rencontrés.

Les courbes de décroissance qui suivent ou qui parfois précèdent la fin de la perfusion montrent, dans l'ensemble, que le travail d'épuration est particulièrement actif.

Du point de vue radiologique il nous paraît assez marquant que l'image de l'arbre biliaire commence à apparaître 45 minutes après le début de la perfusion pour les sujets dotés d'une fonction hépatique satisfaisante et dans un délai du même ordre, mais cette fois à partir du début du plateau de concentration de produit de contraste lié, pour les sujets aux fonctions hépatiques perturbées. Il est certain, par ailleurs, que dans les cas de perturbations profondes, l'image restera absente ou très retardée.

Plusieurs voies s'ouvrent donc pour améliorer le rendement radiologique de la méthode :

- 1) - Réaliser un apport massif de produit de contraste dans l'espoir que les phénomènes de déplacement joueront au maximum. Cette idée est séduisante, et certains l'appliquent. Encore faut-il veiller à ne pas dépasser le seuil de toxicité, d'autant que les expériences in vitro montrent que le gain en quantité fixé reste assez faible.
- 2) - Réaliser un apport iodé en un temps assez court : cette méthode rejoint la précédente quant au principe du déplacement, mais elle paraît peu favorable pour une bonne utilisation du métabolisme hépatique.
- 3) - Un étalement de la perfusion dans le temps semble une façon de faire plus adaptée au travail hépatique.
- 4) - L'utilisation d'un transporteur actif comme l'albumine humaine serait une voie intéressante, mais les quantités sans doute nécessaires pour franchir le seuil désirable risquent de faire naître d'autres complications.

On voit, en définitive, que toutes ces méthodes cherchent à contrôler la meilleure façon d'apporter au foie le produit à épurer. Il ne faut cependant pas oublier que le foie est un système d'épuration actif. La meilleure méthode sera donc celle qui permettra d'apporter au foie ce qui lui est, à chaque instant, juste nécessaire.

Certains travaux sur le métabolisme hépatique, faisant état d'un possible T_m pour un produit donné, orientent d'ailleurs dans ce sens.

L'idéal serait évidemment de contrôler le métabolisme hépatique lui-même. On en revient alors au point de départ de tous les travaux sur le sujet traité ici.

Le glucosé hypertonique ne semble pas influencer considérablement les résultats. Reconnaissons cependant que la série est un peu courte pour en juger sainement.

La grande expérience de VARELA FUENTES, ainsi que les possibilités de concentration osmotique sont très en faveur du glucosé hypertonique malgré ses inconvénients pratiques.

On constate donc, en définitive, que la voie est étroite vers l'amélioration de la cholangiographie par perfusion et qu'elle se heurtera sans doute encore longtemps, en l'absence d'un produit nouveau, au principal facteur limitant : la capacité fonctionnelle du complexe hépato-biliaire.

Pour une grande part, la BIBLIOGRAPHIE a pu être établie
grâce aux documents du :

CENTRE ANTOINE BECLERE
DES RELATIONS INTERNATIONALES en
RADIOLOGIE MEDICALE
7, rue Perronnet - PARIS VIIème

Service de Documentation
des LABORATOIRES ANDRE GUERBET
16-24, rue Jean Chaptal - AULNAY-SOUS-BOIS (93)

- ALGRANATI R. & ALBERTI C. La Colangiocolocistografia per infusione lenta del mezzo di contrasto (D.I.C.) in associazione alla tomografia à movimento circolare nello studio delle vie biliari. Minerva Medica, 1967 58 72 3078-3081.
- ALLIOT M. L'épreuve fonctionnelle hépatique par la B.S.P. Thèse Pharmacie STRASBOURG 1950.
- ANTONUCCI (in VARELA FUENTES)
- BALMES J.L. TOUMLUG G. VOISIN & JAUMES F. Etude radiocinématographique de l'évacuation vésiculaire. Les effets de la cholécystokinine sur les voies biliaires extra-hépatiques. Arch. Mal. App. Dig., 1963 52 11 1149-1152.
- BARBIER M. A propos de 28 cholangiographies veineuses avec un hexaiodé concentré. Thèse PARIS 1956 Foulon Edit. 58 pages 8 fig. n° 614.
- BAUM G. Vergleichsuntersuchungen mit neuen Gallen Kontrastmitteln. Röntgenblätter, 1955 8/6 161-167
Anal. Excerpta, 1956 Mai n° 871.
- BEHAR A. Les accidents de la cholangiographie veineuse. Thèse PARIS 1963 Editions A.G.E.M.P. PARIS.
- BENEDETTI S. VALENTINI BRESSAN LUMINARI ROSSI La cholangiographie avec Biligrafine et ses rapports albumine-globuline du plasma. Minerva Medico, 1961 52 54.
- BERK J.E. BRADIE M. The use of Iodipamide methylglucamine.
- BERNSTEIN E.F. EVANS R.L. SALTZMAN G.-F. Physico-chemical properties of blood following exposure to methylglucamine iodipamide, and other contrast media. Acta Radiol., 1964 2 5 401-419.
- BORNHURST R.A. & Coll. Double dose drip-infusion cholangiography. J.A.M.A., 1968 206 7 1489-1494.
- CAMPODONICO A. CROCELLA A. FRESU I. L'influenza delle soluzioni gluconate e saline sulla secrezione biliare, in rapporto alla eliminazione epatica del biligrafin. Il Fegato, 1965 11 219-223.

- CAROLI & ALLIOT Les épreuves d'excrétion biliaire.
Vie Médicale, 1955 36 Mars.
- CARON CARTON & DECHILDRE La cholangiographie par perfusion.
Annales J. Radio. et Elect. IX 5-6 558. 1966.
- CATALANO D. La Colegrafia potenziata. Colecistocolangiografia con Bilivistan per infusione glucosata lenta.
La Radiologica Medica, 1967 LIII 4 335-345.
- CHAVY Cholangiographie intraveineuse.
Gazette Médicale de France, 1956 63 2018.
- CHENDEROVITCH Notions classiques et expériences nouvelles sur la cholérèse.
Revue Maladies du Foie, Février 1963.
- CHUDACEK LAHN Blood protein level and excretion of biligrafin.
Cesk. rontg., 1959 13 192-198.
- CLERC F. Excretion by kidney and liver in the dog of biligrafin following various forms of parenteral administration.
Chem. absts., 1956 50 6653.
- CHEYNEL J. Bases, stratégies et tactiques actuelles de la chirurgie biliaire.
La Loire Médicale, 1957 61 3 3-22.
- CORCOS V. CAROLI J. PORCHER P. L'exploration non opératoire des voies biliaires intra-hépatiques : la tomocholangiographie intra-veineuse morphinique.
Ann. Radiol., 1962 5 9-10 683-698.
- CRAFT I.L. SWALES J.D. Renal failure after cholangiography.
Brit. Med. J., 1967 2 736-738.
- CROCELLA A. CAMPODONICO A. & BRUNO S. L'emploi du glucose dans la cholangio-cholécystographie intraveineuse à l'aide du Biligrafin
Nuntius Radiologicus, 1965 XXXI 3 159-175.
An. in J. de Rad. & Elect., 1967 48 7 p. LVI.
- CROSBY D.J. & STORM A.H. Malarial relapse induced by intravenous cholangiography.
Arch. Int. Medecine, 1966 118 I 79-80.
An. in Presse Médicale, 1967 75 7 328.
- DARNBOROUGH A. & GEFFEN N. Drip infusion cholangiography.
Brit. J. Radiol., 1966 39 827-832.
An. in Ann. Radiol., 1967 10 1-2 82.
- DEAK J. The evaluation of 5000 intravenous cholecystographies.
Magg. Radiol., 1964 16 2
Anal. excerpta, Février 1965 n° 561.

- DEBRAY Ch. HARDOUIN J.P. LAUMONIER R. COUINAUD Cl. MARTIN E. Sur une complication de l'épreuve à la Biligrafine-Morphine. Revue Médicale du Moyen-Orient, BEYROUTH, 1957 14 2 98-104 An. in Semaine des Hôpitaux, 1957 33 88 3209.
- d° - Nécrose de la paroi vésiculaire au décours d'une cholécystite aiguë.
Rôle déclenchant de la cholangiographie veineuse avec épreuve de la morphine.
Semaine des Hôpitaux, 1956 3629/SP 349.
- DJIAN A. ANNONIER Cl. Comment radiographier la vésicule et les voies biliaires.
Vie Médicale, 1964 45 MT 10 1585-1597.
- d° - La cholécysto-cholangiographie immédiate par la méthode de perfusion intraveineuse lente.
Semaine des Hôpitaux, 1964 40 58 2323-2328.
- DUCELLIER B. Contribution à l'étude de la tomo-cholangiographie intraveineuse spécialement dans l'analyse des images du bas-cholédoque.
Thèse de PARIS 1958.
- EDLUND Y. ZETTERGREN Action of strong Biligräfin on the rat liver.
Acta Radiol., 1962 57 2 113-120.
- ENGSTROM RABINOWITZ STRAUSS WOHL MYERSON The excretion of radioactive iodipamide (cholografin by normal and cirrhotic males).
Am. J. of Roentg., 1961 85 I 119-122.
- ESGUERRA GOMEZ GONZALO Estado actual de la cholecistocholangiographie per eliminacion.
Rev. Interamericana de Radiologia, 1966 1 4 15-24.
- FELDMAN H. KEOHANE M. Slow infusion intravenous cholangiography radiology
1966 87 2 355-356.
- FISCHER The excretion of iodipamide. Relation of bile and urine outputs to dose.
Radiology, 1965 84 3 483-491.
- FISCHER H.W. Physiology and pharmacologic aspects of cholangiography.
Radiol. Clin. N. Amer., 1966 4/4 625-631.
Anal. Excerpta 1967 2269.
- d° - Attempts to improve iodipamide intravenous cholangiography.
The amer. J. of Roent. 1966 96 2 477-483.
- FLEURY P. GUYARD G. DEGREZ H. Utilisation de l'insufflation gazeuse gastrique pour améliorer la visibilité des voies biliaires.
J. Rad. & Electr., 1963 44 5 246-249.
- FOY R.E. Slow infusion compared with direct injection cholangiography.
Application of zonography.
Radiology, 1968 90 3 576-578.

- FRANK A. & ZINNER G. Zur problematik der infusions cholezystangiographie.
Fortsch. Rontg., 1967 107 5 669-675.
- FROMMHOLD W. Kritisches zu'Vergleichsuntersuchungen mit neuen Gallen
Kontrastmitteln.
Röntgenblätter, 1955 8/8
Anal. Excerpta, 1956 Mai 872.
- FROMMHOLD W. & BRABANT H. Zwischenfälle bei Gallenblasenuntersuchungen
mit Biligrafin und ihre Behandlung (accidents à l'occasion de
l'opacification de la vésicule par la Biligrafine).
Fortsch. Rontg., 1960 92 1 47-59.
- BILLON H. FROMMHOLD W. OEFF K. SCHUTZ W. Untersuchung der Verteilung und
Ausscheidung von radioaktivem Biliselectan und Biligrafin Beim
Menschen.
- GAEBEL Von E. TESCHENDORF W. Über Fortschritte in der röntgenologischen
Darstellung der Gallenblase.
Fortschr. Röntgenstr., 1954 81 3 296-313.
- GAUTHIER A. La tomo-cholangio-cholécystographie intraveineuse.
Thèse LYON 1962.
- GOINARD & PELISSIER Bilan organo-fonctionnel de 100 sphinctéro-plasties
oddiennes totales.
Journ. de Chirurgie, 1959 78 2 132-140.
- GOMBERT Von H.J. HOTZL H.A. Das Verhalten der Serumenzyme nach Verabrei-
chung von Gallen-Kontrastmitteln.
Fortsch. Rontg., 105 5 727-733.
- GROS Ch. M. WEILL F. BLOCH P. L'apport du Logetron dans l'exploration des
voies biliaires par la cholangiographie intraveineuse.
Ann. de Radiologie, 1959 II 3-4 167-168.
- HAMMER B. OBENDORF W. Dichte und Jodkonzentration der Kontrastgalle.
Radiologica Austriaca, 1968 18 2 117-119.
- HEMMATI Von A. Zur Grössenänderung der Gallenblase bei oraler und intra-
venöser Cholezystographie.
Fortsch. Rontg., 1966 104 3 382-388.
- HOPPE J. Medios de contrasta para angiographia.
Rev. Interamericana Radiol., 1966 1 1 94-99.
- INTRONA F. BENCIOLINI P. Quatre accidents mortels par injection de substan-
ces radio-opaques à fin diagnostique.
L'Evolution Médicale, 1967 1 21.

- KIMBEL K.H. BORNER W. HEISE E. Untersuchungen mit radioaktiven Biligrafin.
Fortschr. Röntgenstr., 1955 83 1 1-9.
- KUHEN KORTGE BILLION Statistical evaluation of the usefulness of estimation
of the urinary excretion of radioactive Iodipamide as a liver
functiontest.
Klin. Xs chr., 1957 35 616-622
Absts. World Med., 1957 22 1169.
- LAJOS I. Le rôle de la liaison albumine dans l'élimination de la Biligrafine.
Action des acides biliaires sur l'élimination de la Biligrafine
du plasma.
Fortsch. Röntg., 1956 85 3 292-302.
- LAMBERMONT M.J. Collapsus mortel au cours d'une injection intraveineuse de
Biligrafine.
Actes de l'Association Nord Lotharingienne de Gastro-entérologie,
4-5 Sept 1965 - BESANCON.
An. in Arch. Mal. App. Digestif, 1966 55 3 254-255.
- LASSER E. FARR FUJIMAGARI TRIPP The significance in protein binding of
contrast media in roentgen diagnosis.
Am. J. Roentg., 1962 87 2 338-360.
- LASSER E.C. Pharmacodynamics of biliary contrast media.
Radiol. cl. N. Amer. 1966
Anal. Excerpta, 1967 n° 2264.
- LAUCHENAU C. Zur frage der Prophylaxe von Biligrafin-Zwischenfällen.
Schweiz. Med. Wochensch., 1961 91 45-46.
- LEMAITRE G. MERVEILLE Ph. CARTON J. DESCHILDRE M. La cholangiographie
intraveineuse par perfusion. Bilan d'une année d'utilisation.
Sté de Gastro-entérologie de la Région du Nord, 19 Avril 1967
An. in Arch. des Mal. de l'App. Digestif, 1967 56 9 862.
- LEUPOLD F. HEUCK Untersuchungen über die Ausscheidung des Gallekontrasttels
Biligrafine bei Gesunden und Kralen.
Fortsch. Röntg., 1957 87 4 443-451.
- LE RUDULIER J.L. Contribution à l'étude du métabolisme des opacifiants
biliaires à l'aide de l'acide triiodo 2,4,6 phénoxybutyrique
marqué par I^{131} .
Thèse PARIS 1957 404.
- LINGREN P. NORDENSTAM SALTZMAN G.F. Effects of Iodipamide on the kidneys.
Acta Radiol. Diagnosis, 1966 4 2 129-138.
- LUCAS C. READ R.C. Barium cholangiography preliminary report.
Radiology, 1966 87 6 1043-1047.

- McLARREN J.R. BAYLIN G.J. WALKER L.C. Metabolism of radioactive cholographin in normal controls and in patients with known liver disease.
Proc. Soc. Exp. Biol. (N.Y.), 1959 102/3 547-549.
Anal. Excerpta, 1961 Mars 596.
- McNULTY J.G. Drip infusion cholecystocholangiography. Simultaneous visualization of the gallbladder and bile ducts.
Radiology, 1968 90 3 570-575.
- MALLET G.P. JACQUEMET P. KEETENS P.J. La cholangiographie intraveineuse dans les états d'hypotonie du sphincter d'Oddi et de la voie biliaire principale.
Arch. des Mal. de l'App. Digestif, 1957 46 1-2-5.
- MATHIEU Cholangiographie par ponction transpariëto-hépatique suivant la technique de VARELA FUENTES dans l'ictère chronique par rétention.
J. de Radiol. et Electr., 1960 41 12 826-827.
- MENEGUINI C. GASPARINI Considerazioni sull'impiego dell'Intrabilix nello studio radiologico delle vie biliari (Primi-risultati).
Clinique Chir. Univ. Padoue Nuntius Radiol., 1956 22 814-824.
- MIGLIORINI M. BUIA L. Les accidents mortels au cours des cholangiographies intraveineuses. Possibilités, étiologie, prévention.
La Radiologica Medica, 1964 L 10 988-1007.
An. in Journal de Radiol. & Electr., 1965 46 10 148.
- MILLER G. FUCHS W.A. PREISIG R. Die Infusionscholangiographie in physiologischer Sicht.
Schweiz. Med. Wschr., 1969 99 16 577-581.
- MOULONGUET P. BAUMANN J. Complications de la cholangiographie.
Arch. des Mal. de l'App. Digestif, 1949 38 3-4 565.
- MOUQUIN F. La liberté de traitement et ses limites.
Bull. du Conseil Départemental de la Seine et de l'Ordre des Médecins, 1965 2 15-17.
- MOYSON F. Hépatite toxique après cholangiographie.
Acta Gastro-Entérol. Belgica, 1953 16 646-650.
- NADAL R. PICHARD R. TOURNEUX L. Les indications nouvelles de la cholangiographie veineuse avec les hexaiodés concentrés.
Semaine des Hôpitaux, 1955 31 75/8 4089/SP 441-447.
- NADAL R. PICHARD R. ANSEMANT A. TOURNEUX A.J. Nouveaux produits de contraste pour la cholangiocystographie.
J. de Radiol. et Electr., 1955 36 11-12 929.

- NOVEK Concentration of the contrast medium Biligrafin in the bile and in the urine in cholegraphy. An experimental study in the rabbit. Acta Radiologica, 1959 52 417-425.
- OLMER Utilité de l'acide phényl-diméthyl-acétique comme adjuvant dans la radiographie des voies biliaires. Gazette Médicale de France, 1961 68 22 2705-2709.
- OTT P. OTT W. Preuves radiologiques de l'élimination d'un moyen de contraste iodé, liées à des mesures quantitatives d'iode. Fortsch. Röntgenstr., 1956 84 4 447-451.
- OTT P. OTT W. AUBECK Vergleichende Betrachtungen über die Ausscheidung morderner Gallen Kontrastmittel bei gesunder. Menschen - Arztt. Fortsch., 1961 15/1 563-568.
- OESER H. FROMMHOLD W. Cholegraphy : the new contrast medium Biligrafin. Acta Radiologica, 1955 43 5 355-368.
- OESER H. BILLION R. Unter suchungen mit etikettierten Biliselektan. Fortsch. Röntgenstr., 1951 74-2 197-203. Anal. Excerpta, 1951 Octobre n° 1890.
- PETITE J.P. ETIENNE J.P. HOUSSET E.
(Collaboration de Mme SABATIER et Mlle FOURNIER) Liaisons albumine-bilirubine non conjuguées. Etude expérimentale chez le rat Gunn. Biologie et Gastro-Entérologie, 1968 II 137-150.
- POIRIER A. POIRIER J.P. Accident grave au cours de la biligraphie. Arch. des Mal. de l'App. Digestif, 1962 51 10 1248-1249.
- PONS H. DAVIDOVITCH P. Mme MASSOT BORDENAVE Etude radiologique des affections lithiasiques la vésicule et des voies biliaires. Concours Médical, 1957 79 14 1615-1628.
- ROSENBAUM REICH Binding of radiographic contrast media to serum proteins demonstrated by immunoelectrophoresis and radioautography radiology. 1968 86 3 515-519.
- SALTZMAN G.F. Side effects of Biligrafin forte. Acta Radiol., 1959 51 2 121-127.
- SALZ G.F. NORDENSTAM H. LINDGREN P. Cholégaphie intraveineuse ; effets secondaires au niveau rénal. Xème Congrès Intern. de Radiologie MONTREAL 26 Août - 1er Septembre 1962. Recueil du Congrès p. 356.

- SARASIN R. de SEPIBUS C. Les méthodes associées pour l'exploration des voies biliaires.
9ème Congrès de Radiologie de MUNICH 1959 p. 277.
- De SEPIBUS C. Comparaison des différentes techniques d'exploration radiologique de la vésicule biliaire (voie orale - intraveineuse et mixte).
Praxis - Revue Suisse de Médecine, 1959 48 35 802-809.
- SCHMIDT H. BETZLER H.J. Über den Wert Verschiedener Kontrastmittel verfahren zur radiologischen untersuchung des galleableiten des System aufgrund orerativer Kontrollen.
Fortschr. Röntgenstr., 1961 95 4 447-453.
- SEEDOF E.E. POWELL W.N. DYSART D.N. A comparison of five gallblader media.
Sth. Med. J., 1954 47/9 809-813.
- SEYSS R. Zur Frage des Dosierung des Kontrastmittels bei der intravenosen cholezystocholangiography.
Klin. Med. (Wien), 1958 13 10-13.
Anal. Zentralblatt FDG Radiol., 1958 58 2 150.
- STECHER W. Cholecyst und Cholangiography.
Astch Gesund Meitswesen, 1958 37 3 p. 278.
- SICHEL D. WEILL F. BLOCH P. WALTER J.P. Quelques essais de tomographie des voies biliaires intra et extra hépatiques.
Journ. de Radiol. et Electr., 1959 40 3-4 190-195.
- SICHEL D. WOLFF R. WEILL F. Intérêt de la tomographie des voies biliaires dans les calculs latents du cholédoque.
Journ. de Rad. et Electr., 1959 40 8-9 484-485.
- SVOBODA M. Intravenous cholangiocystography with Ioglykamide.
Csl. Radiol., 1966 15 272-276.
Anal. Zentralblatt FDG Radiolog. 1967 Janvier 90 6 p. 561.
- THEANDER G. On the visualization of the renal pelves in cholegraphy.
Acta Radiol., 1956 45 4 283-288.
- TOAJARI GAVALA S. VERDI M. Les possibilités diagnostiques de la cholécystocholangiographie par perfusion.
Sem. des Hôp., 1968 44 25 1254-1259.
- TREHEUX A. FAYS J. METZ J. CRESTIN M. HEULLY F. Intérêt du blocage mécanique de l'ampoule de Vater au cours de la cholangiographie.
Annales Médicales de Nancy, 1966 V 873-882.
- TRIPELLINI F.B. NIERI G. Sténose post-opératoire de la voie biliaire principale par artère anormale hépatico-jéjunostomie en Y.
Etude radiologique du fonctionnement de l'anastomose.
Journ. de chirurgie, 1958 76 5 682-689.

- VAN ROSSUM La Biloptine : complément efficace de la cholécystographie de routine.
Journal Belge de Radiol., 1961 44 389-419.
- VARELA FUENTES B. POLERO J. RUBINO M.M. Angiocholécystographie endo-veineuse.
Intensification des images radiographiques par injection préalable de glucose insuline.
Arch. des Mal. de l'App. Digestif., 1957 46 9 801-820.
- VON WIDHACK R. BOHLIG H. Heterotope Biligrafinausscheidung und Leberfunktion.
Fortschr. Röntgenstr., 1959 91 5 622-629.
- WAHL R. KEMPF F. Prévention des accidents iodés dans les examens de cholangiographies intraveineuses.
J. Rad. & Electr., 1964 45 8-9 491.
- WANGERMEZ A. WANGERMEZ J. Cholangiographie par perfusion massive.
J. Rad. & Electr., 1967 48 12 827-832.
- WELSCH G. Choc anaphylactique menaçant la vie après l'injection de Biligrafineforte et sa thérapeutique.
Radiologica Diagnostica, 1961 2 3 269-396.
- WILLIAMS H.B.L. DIXON-HUGHES S. A revised approach to cholangiography.
J. Coll. Radio Austr., 1965 9/2 142-150.
Anal. Excerpta, 1966 n° 838.
- WITZGALL TREBBIN Urinary excretion of Biligrafin a chromo-diagnosis for liver function.
Arzt. Wschr., 1955 10 178-181.
- WILHEIM M. RICHTER H. Die infusions cholangiographie.
Munch. Med. Wochenzch., 1967 109 2 97-99.
- WISE R.E. Intravenous cholangiography.
1 vol. 139 p. Charles Thomas Edit. SPRINGFIELD Illinois.
Anal. Zentralblatt FDG - Radio 1963 76 2 179.
- ZIMER G. Biochemische Fragen zur Infusion Cholecystangiographie.
Radiologica Austriaca, 1968 18 2 107-109.
- ZSCHOCH H. TUETZER F. Fetal outcome of intravenous cholecystography with Biligrafin
Deutsch. Gesundh., 1959 14 1676-1677.
- RODRIGUES J.F. de MIRANDA J. Pharm. Pharmac., 1967 19 161-166.

V U

et P E R M I S d' I M P R I M E R

Le RECTEUR de l'ACADEMIE de PARIS

